УДК 618.14-006.36:618.145-008.6
DOI: 10.17816/JOWD67165-72

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ ЭНДОМЕТРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОК С МИОМОЙ МАТКИ

© Г.Х. Толибова

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Толибова Г.Х. Патогенетические детерминанты эндометриальной дисфункции у пациенток с миомой матки // Журнал акушерства и женских болезней. — 2018. — Т. 67. — № 1. — С. 65–72. doi: 10.17816/JOWD67165-72

Поступила в редакцию: 11.12.2017 Принята к печати: 15.01.2018

▪ ***Введение.*** У пациенток с бесплодием, ассоциированным с малыми формами миомы матки (субсерозная и интрамуральная), отмечается высокая частота воспалительных изменений шейки матки, хронического сальпингоофорита, гидросальпинкса, спаечного процесса в органах малого таза, хронического эндоцервицита и эндометриальной дисфункции. ***Цель исследования*** — изучить клинико-морфологические особенности эндометриальной дисфункции у пациенток с бесплодием, ассоциированным с миомой матки. ***Материал и методы.*** В исследование были включены 165 пациенток: 70 пациенток с первичным бесплодием, 65 женщины с вторичным бесплодием и 30 пациенток контрольной группы. Все пациентки проходили комплекс стандартных клинических и лабораторных исследований на базе ФГБНУ «НИИ АГиР имени Д.О. Отта». Лапароскопическое и гистероскопическое исследования с последующей биопсией эндометрия осуществлялись на 19–24-й день менструального цикла. Иммуногистохимическим методом исследовали экспрессию рецепторов ER, PR, провоспалительных маркеров ($CD8^+$, $CD20^+$, $CD4^+$, $CD138^+$), эндотелиального маркера ($CD34^+$) и экспрессию онкопротеина $p16^{ink4a}$. Экспрессию ER (эстрогеновые рецепторы) и PR (прогестероновые рецепторы) оценивали полуколичественным методом H-Score, других маркеров — системой компьютерного анализа изображений «Морфология 5.0» (ВидеоТест, Россия). Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакетов статистического анализа в программе Stata 13. ***Результаты.*** У пациенток с бесплодием, ассоциированным с малыми формами субсерозных и интрамуральных миом матки, патогномоничными признаками эндометриальной дисфункции являются: высокая частота хронического эндометрита, патологическая активация неоангиогенеза, положительная экспрессия ингибитора циклинзависимых киназ $p16^{ink4a}$, снижение экспрессии ER и PR в стромальном компоненте эндометрия, изменение аффинности рецепторов половых стероидных гормонов.

▪ **Ключевые слова:** миома матки; бесплодие; рецепторы эстрогена; прогестерона; ингибитор циклинзависимой киназы $p16^{ink4a}$; хронический эндометрит.

PATHOGENETIC DETERMINANTS OF ENDOMETRIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH MYOMA

© G.Kh. Tolibova

The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia

For citation: Tolibova GKh. Pathogenetic determinants of endometrial dysfunction in patients with myoma. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2018;67(1):65-72. doi: 10.17816/JOWD67165-72

Received: 11.12.2017 Accepted: 15.01.2018

▪ ***Introduction.*** Among the patients with infertility associated with small forms of uterine fibroids (subserous and intramural), there are a high incidence of inflammatory changes in the cervix, chronic salpingo-opharitis, hydrosalpinx, adhesive process in pelvic organs, chronic endocervicitis and endometrial dysfunction were identified more frequently. ***The aim of the study*** was to investigate the clinical and morphological features of endometrial dysfunction in patients with infertility associated with uterine myoma. ***Material and methods.*** The study included 165 patients: 70 patients with primary infertility, 65 women with secondary infertility and 30 patients in the control group. All patients were examined and treated in The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott.

Laparoscopic and hysteroscopic examination followed by endometrial biopsy was performed on the 19-24th day of the menstrual cycle. Immunohistochemical method was used to study the expression of ER, PR receptors, proinflammatory markers (CD8$^+$, CD20$^+$, CD4$^+$, CD138$^+$), endothelial marker (CD34$^+$) and p16ink4a oncoprotein expression. Estimation of ER and PR expression was carried out by semi-quantitative method of H-Score, other markers, by computer image analysis system "Morphology 5.0" (VideoTest, Russia). Statistical processing of the results was performed using statistical packages (Stata 13). ***Results.*** In group of patients with infertility associated with small forms of subserous and intramural uterine myomas, pathognomonic signs of endometrial dysfunction were: high frequency of chronic endometritis, pathological activation of neoangiogenesis, positive expression of inhibitor of cyclin-dependent kinase p16^{ink4a}, reduction of ER and PR expression in the stromal endometrial component, change in receptor affinity of sex steroid hormones.

▪ ***Keywords:*** uterine myoma; infertility; estrogen receptor; progesterone receptor; inhibitor of cyclin-dependent kinase p16^{ink4a}; chronic endometritis.

Введение

Миома матки стабильно занимает лидирующие позиции в структуре гинекологической патологии и оказывает значимое влияние на репродуктивную функцию женщины, при этом этиология и патогенез заболевания являются предметом дискуссии [1–7].

В последние десятилетия миома матки выявляется у 20–50 % женщин к возрасту 35–40 лет. Непосредственное наличие опухолевого процесса в матке, приводящее зачастую к нарушению качества жизни женщины, и наметившаяся неутешительная тенденция к «омоложению» данного заболевания негативно сказываются на фертильности с учетом сдвига реализации репродуктивной функции к 30 годам [8–13].

У пациенток с миомой матки первичное бесплодие выявляется в 20–25 % случаев, вторичное — в 35–50 %. При этом сочетание миомы матки с другими факторами бесплодия (НГЭ, СПЯ) отмечается у 40–60 % женщин [14–16].

По мнению ряда авторов, миома матки приводит к изменению функциональных свойств эндометрия с нарушением его имплантационной способности, при этом влияние малых размеров миоматозных узлов, не деформирующих полость матки, на репродуктивную функцию у пациенток с бесплодием остается предметом дискуссии [17, 18].

Следует отметить, что миома матки представляет собой мультифакторную патологию, которая способствует нарушению рецептивности эндометрия, детерминирующей эндометриальную дисфункцию, которая остается одной из ведущих проблем в патогенезе бесплодия, ассоциированного с миомой матки.

Цель исследования — изучить клинико-морфологические особенности эндометриальной дисфункции у пациенток с бесплодием, ассоциированным с миомой матки.

Материалы и методы

В исследование были включены 165 пациенток, проходивших обследование и лечение на базе ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». Пациентки были разделены на две группы по паритету беременности. В I группу вошли 70 пациенток с первичным бесплодием, во II группу — 65 пациенток с вторичным бесплодием. Для сравнительной оценки морфофункционального состояния эндометрия сформирована контрольная группа методом предварительного отбора 30 пациенток с бесплодием, которое обусловлено мужским фактором, планирующих беременность.

Критерии включения в основные группы исследования: возраст от 18 до 38 лет, отсутствие гормонального лечения за 6 месяцев до настоящего исследования, наличие миомы матки (субсерозная и интрамуральная формы с диаметром узлов не более 3 см), подтвержденной при лапароскопии.

Критерии включения в контрольную группу: возраст 19–35 лет, отсутствие признаков воспалительных заболеваний органов малого таза, генитального эндометриоза, миомы матки при эндоскопическом обследовании, отсутствие гормонального лечения в течение 6 месяцев, предшествующих настоящему исследованию, наличие средней фазы секреции при гистологическом исследовании биоптатов эндометрия на 19–24-й день менструального цикла, отсутствие гистологических признаков хронического эндометрита, наступление беременности, закончившейся срочными родами в течение одного года после включения в исследование.

Критерии исключения из исследования: сахарный диабет, ожирение, гипергонадотропная и гипогонадотропная недостаточность яичников, синдром поликистозных яичников, наружный генитальный эндометриоз, атипи-

ческая железистая гиперплазия эндометрия, аномалии развития полового аппарата; уровень антимюллерова гормона менее 0,5 нг/мл, критические нарушения сперматогенеза: иммунологическое бесплодие — MAR-test ≥ 50 % (по ВОЗ, 2010).

Всем обследуемым пациенткам проводился комплекс стандартных клинических и лабораторных исследований. Лапароскопическое и гистероскопическое исследования с последующей биопсией эндометрия осуществлялись всем пациенткам на 19–24-й день менструального цикла. Гистологическое и иммуногистохимические исследования эндометрия проводили по стандартной методике. Иммуногистохимический метод исследования включал: количественную и качественную оценку экспрессии рецепторов эстрогена (ER α, клон 1D5) и прогестерона (PR клон PgR636) в биоптатах эндометрия, для верификации хронического эндометрита использовали антитела $CD8^+$ (клон CD8/144B), $CD20^+$ (клон L26), $CD4^+$ (клон 4B12), $CD138^+$ (клон M115) и эндотелиального маркера ($CD34^+$) в стандартном разведении 1 : 50 (Dako) Cytomation. Для количественной и качественной оценки экспрессии ингибитора циклинзависимой киназы $p16^{ink4a}$ использовали набор CINtec $p16^{ink4a}$ Histology Kit (Roche, Germany). Экспрессию ER (эстрогеновые рецепторы) и PR (прогестероновые рецепторы) оценивали полуколичественным методом H-Score, других маркеров — системой компьютерного анализа изображений «Морфология 5.0» (ВидеоТест, Россия). Критериями постановки диагноза хронического эндометрита являлось увеличение количества цитотоксических Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов в два и более раза, наличие плазмоцитов. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакетов статистического анализа в программе (Stata 13).

Результаты исследования

Распределение по возрастному критерию показало, что 55,8 % пациенток находились в возрасте 31–35 лет. Средний возраст пациенток в I группе составил 32,8 ± 0,5 года, во II группе — 33,1 ± 0,4 года. Длительность менструального цикла была 28–35 дней, в среднем составила 29,0 ± 0,2 и 29,9 ± 0,3 дня соответственно. Средняя продолжительность менструации также статистически значимо не отличалась и составила 5,2 ± 0,4 дня при первичном и 5,5 ± 0,6 дня при вторичном бесплодии. Анализ менструальной функции пациенток обследованных групп показал, что возраст менархе, длительность менструального цикла и его продолжительность были сопоставимы и соответствовали нормам начала и становления полового развития. В результате изучения особенностей менструального цикла выявлено, что дисменорея в I группе отмечена у 18,5 % пациенток, во II группе — у 22,8 %. Гиперменорея достоверно чаще встречалась при вторичном бесплодии (43,1 ± 24,3 %; $^*p < 0,05$). Возраст начала половой жизни у пациенток основных групп не отличался и составил в среднем 17,8 ± 0,8 года. Жалобы на диспареунию отмечались у 4,5 % пациенток при первичном бесплодии и у 10,7 % пациенток при вторичном бесплодии ($^*p < 0,05$). Длительность бесплодия у пациенток I группы составила 6,5 ± 0,6 года, во II группе — 5,8 ± 0,7 года.

Анализ генеративной функции показал, что у пациенток с вторичным бесплодием исходы наступивших беременностей ($n = 91$) закончились родами у 17,6 %, невынашиванием беременности — у 39,6 %, искусственным прерыванием беременности — у 42,8 % пациенток. Следует отметить, что в 14,8 % случаев после искусственного прерывания беременности был произведен повторный кюретаж полости матки в связи с кровотечением и неполной эвакуацией содержимого полости матки. Среднее число беременностей составило 1,4.

Анализ структуры сопутствующих гинекологических заболеваний показал, что у пациенток II группы достоверно чаще по сравнению с I группой выявлены доброкачественные заболевания шейки матки (87,7 ± 48,5 %; $^*p < 0,05$), урогенитальная инфекция (73,8 ± 42,8 %; $^{**}p < 0,01$), дисфункция яичников (29,2–15,7 %; $^*p < 0,05$). Полипы эндометрия и/или цервикального канала у пациенток с вторичным бесплодием были диагностированы в 1,5 раза чаще по сравнению с первичным бесплодием (15,4–10,0 % соответственно).

Таким образом, клинико-анамнестические данные у пациенток с миомой матки характеризуются бесплодием длительностью 4–6 лет, нарушением менструального цикла по типу дис- и гиперменореи (у каждой пятой), высокой частотой урогенитальной инфекции и доброкачественных заболеваний шейки матки (у каждой второй); при вторичном бесплодии имеет место высокая частота внутриматочных вмешательств, связанных с прерыванием беременности и внутриматочной патологией (в 82,7 % случаев).

Результаты гормонального исследования показали, что статистически значимых отличий между группами по уровню гонадотропинов, пролактина, эстрадиола на 4–5-й день цикла и прогестерона на 20–22-й день у пациенток с полноценным овуляторным циклом выявлено не было. У пациенток I группы в 7,7 %, а у пациенток II группы в 16,1 % случаев выявлено снижение уровня прогестерона (2,1–4,5 нмоль/л) в периферической крови на 20–22-й день цикла, что свидетельствует об ановуляторном характере цикла.

Молекулярно-биологическое исследование микробиоты влагалища в обследованных группах показало, что превалирующими факультативными анаэробами в отделяемом влагалища были *Staphylococcus spp*. (12,8 и 16,9 % соответственно), *Enterococcus spp*. (11,4 и 13,8 % соответственно), *Streptococcus spp.* (гемолитич.) (8,6 и 10,8 % соответственно). Молекулярно-биологическое исследование отделяемого цервикального канала показало, что вирус папилломы человека высокого онкогенного риска (16, 18, 31, 33-й типы) был выявлен почти с одинаковой частотой у 21,4 % пациенток с первичным бесплодием и у 20 % пациенток с вторичным бесплодием.

Результаты цитологического исследования шейки матки продемонстрировали, что независимо от паритета воспалительный тип цитограмм выявлен в 34,8 % случаев, при этом более 80 % цитограмм соответствовали NILM (интраэпителиальные изменения и опухолевые клетки не обнаружены). Дистрофические изменения многослойного плоского эпителия и дистрофические изменения цервикального эпителия у пациенток с вторичным бесплодием встречались достоверно чаще по сравнению с первичным бесплодием (42,8 и 25 % соответственно; $*p < 0,05$).

По результатам лапароскопического и гистероскопического исследований выявлена высокая частота патологии в органах малого таза (рис. 1).

У пациенток II группы хронический сальпингоофорит и гидросальпинкс были обнаружены достоверно чаще по сравнению с пациентками I группы ($*p < 0,05$; $**p < 0,01$). Доброкачественные образования яичников в обеих группах были выявлены почти у каждой пятой пациентки. Спаечный процесс в органах малого таза у пациенток I группы диагностирован в 21,4 % случаев, у пациенток II группы — в 33,8 % случаях. Преобладание одностороннего процесса диагностировано в 60 % при первичном бесплодии и в 59,1 % случаев при вторичном бесплодии. Двусторонний спаечный процесс отмечен в 40 и 40,9 % случаев соответственно. При лапароскопическом исследовании субсерозная миома матки диаметром, не превышающим 3 см, выявлена у пациенток I группы в 55,7 %, а у пациенток II группы — в 46,1 % случаев. Интрамуральная форма миома матки в I группе диагностирована в 32,8 % случаев и в 43,1 % случаев во II группе. Интрамурально-субсерозная форма у пациенток I группы диагностирована в 11,4 % случаев и у пациенток II группы в 10,8 % случаев. Двусторонняя проходимость маточных труб выявлена у 90 % пациенток с первичным бесплодием и у 89,2 % пациенток с вторичным бесплодием.

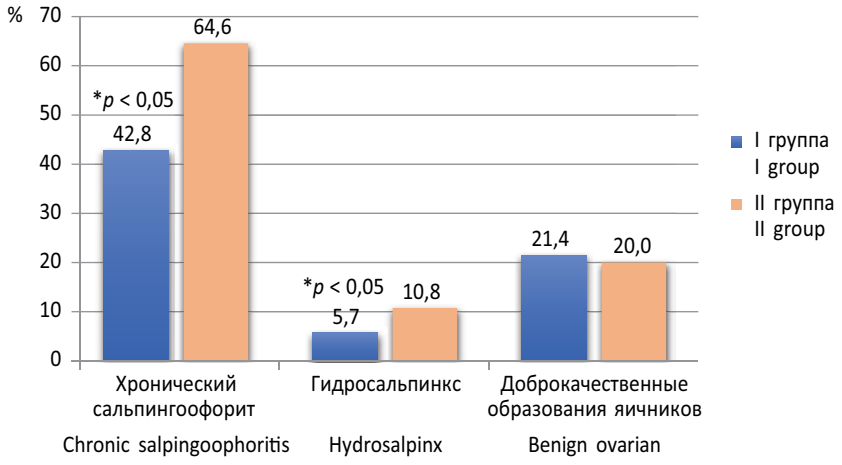

Рис. 1. Эндоскопические признаки патологии маточных труб и яичников у пациенток с бесплодием и миомой матки: $*p < 0,05$ при сравнении внутри групп

Fig. 1. Endoscopic signs of pathology of fallopian tubes and ovaries in patients with infertility associated with uterine myoma: $*p < 0,05$ inter-group comparison

При гистероскопическом исследовании хронический эндоцервицит и полип цервикального канала установлены в 1,5 раза чаще у пациенток II группы по сравнению с I группой (35,4 и 27,1 %; 10,8 и 7,1 % соответственно). При гистероскопическом исследовании у пациенток II группы полип эндометрия диагностирован в 1,7 раза чаще, чем в I группе (16,9 и 10 % соответственно), хронический эндометрит был выявлен достоверно чаще у пациенток II группы (69,2 и 38,6 % соответственно; $^{**}p < 0,01$).

Результаты гистологического исследования биоптатов эндометрия у пациенток с бесплодием и миомой маткой показали, что только в 45,2 % случаев эндометрий соответствовал средней стадии фазы секреции (I группа: $n = 30$, II группа: $n = 31$). Несоответствие строения эндометрия дню менструального цикла выявлено у каждой третьей пациентки обследованных групп. В обеих группах преобладали гиперпластические процессы в эндометрии (у каждой третьей-четвертой пациентки), отставание в развитии стромального компонента эндометрия у 22,9 % пациенток I группы и у 27,7 % пациенток II группы. По совокупности гистологического и иммуногистохимического исследований хронический эндометрит (ХЭ) верифицирован у 88,6 % пациенток I группы и 89,2 % II группы. При этом преобладал ХЭ умеренной степени выраженности (с 3–4-кратным повышением количества провоспалительных клеток в эндометрии).

Бессимптомное течение ХЭ может быть связано с наличием вирус-ассоциированного воспалительного процесса в органах малого таза. У пациенток обследованных групп было проведено исследование онкопротеина $p16^{ink4a}$ в биоптатах эндометрия. Результаты исследования показали, что у пациенток в I группе положительная экспрессия маркера верифицирована в 87,1 % случаев и в 81,5 % случаев у пациенток II группы. В контрольной группе положительная экспрессия маркера была выявлена у 6,7 % пациенток. Следует отметить, что у пациенток с первичным бесплодием более чем в 65,6 % случаев отмечалась положительная экспрессия маркера в железах и поверхностном эпителии эндометрия и только в 34,4 % случаях — как в железах, так и в стромальном компоненте эндометрия. У пациенток с вторичным бесплодием положительная экспрессия ингибитора циклинзависимых киназ $p16^{ink4a}$ в поверхностном эпителии и железах была верифицирована в 58,5 % исследований и в 41,5 % случаях отмечалась мультифокальная экспрессия в железах, в стромальном компоненте и в поверхностном эпителии эндометрия. Можно полагать, что положительная экспрессия исследуемого маркера свидетельствует о значимости роли вирусов в механизмах развития гиперпластических и воспалительных процессов.

Иммуногистохимическая оценка экспрессии эндотелиального маркера $CD34^+$ в биоптатах эндометрия показала достоверное повышение площади экспрессии маркера у пациенток I и II групп по сравнению с контрольной группой ($2,75 \pm 0,3$; $3,63 \pm 0,6$; $2,15 \pm 0,11$; $^{*}p < 0,05$; $^{**}p < 0,01$).

При оценке экспрессии рецепторов ER и PR в период окна имплантации (средняя стадия фазы секреции) у пациенток с бесплодием независимо от паритета беременности было установлено достоверное снижение экспрессии рецепторов ER в железах по сравнению с контрольной группой ($110,0 \pm 8,1$ — I группа; $105,8 \pm 10,6$ — II группа; $135,3 \pm 4,0$ — контрольная группа; $^{*}p < 0,05$). Аналогичные данные были получены при сравнении экспрессии в строме эндометрия ($105,6 \pm 7,9$; $92,7 \pm 7,4$; $149,3 \pm 2,1$ соответственно; $^{**}p < 0,01$). Достоверных отличий в экспрессии половых стероидных гормонов в железах и строме эндометрия между пациентками I и II групп не обнаружено.

Для выявления связи между экспрессией рецепторов (ER и PR) в эндометрии с ХЭ был проведен регрессионный анализ. Учитывая общность морфологических проявлений ХЭ, пациентки I и II групп были объединены. Из анализа были исключены 3 пациентки с признаками выраженного хронического эндометрита. В качестве зависимой переменной выступала экспрессия рецепторов (ER — в первой регрессии и PR — во второй), в качестве предикторов использовали провоспалительные маркеры ($CD8^+$, $CD20^+$, $CD4^+$, $CD138^+$). Результаты представлены в таблице 1.

Полученные результаты показали, что у пациенток с бесплодием, ассоциированным с миомой матки, на фоне слабо и умеренно выраженного ХЭ провоспалительные маркеры имеют значимое отрицательное влияние на экспрессию ER и PR и являются статистически значимыми ($F\ st. = 9,1$ и $F\ st. = 5,7$). Увеличение количества $CD8^+$, $CD20^+$ на 1 клетку приводит к снижению экспрессии ER на 9,8 балла и PR на 4,1 балла. Установлена нелинейная отрицательная связь между плазмоцитами ($CD138^+$), и PR

Таблица 1 / Table 1

Модели множественной регрессии экспрессии рецепторов ER и PR в стромальном компоненте и провоспалительные маркеры в эндометрии у пациенток со слабо и умеренно выраженным хроническим эндометритом

Models of multiple regression of ER and PR receptor expression in the stromal component and proinflammatory markers in the endometrium in patients with mild to moderate chronic endometritis

Маркеры	ER в строме	PR в строме
Const	165,3***	236,7***
$CD8^+$	–2,8**	–2,2**
$CD20^+$	–3,8***	–1,9**
$CD4^+$	–3,2*	–0,8
$CD138^+$	14,1	7,1
$CD138^{2+}$	–0,4	–0,2
n	58	58
F st.	9,1***	5,7***

Примечание: $^*p < 0{,}05$; $^{**}p < 0{,}01$; $^{***}p < 0{,}001$.

в строме указывает на снижение экспрессии PR в строме эндометрия при увеличении количества плазмоцитов более 3 клеток.

Обсуждение

Общеизвестно, что миома матки представляет собой мультифакторную патологию с доминирующими аспектами стероидогенеза, при этом дискуссии по поводу саногенеза и патогенеза в литературе продолжаются. Инфертильность у пациенток с миомой матки больших размеров, деформирующей полость матки, обоснована изменением анатомо-топографических соотношений, при этом открытым остается вопрос о нарушении репродуктивной функции у пациенток с малыми формами субсерозных и интрамуральных миом матки.

По мнению ряда авторов, у пациенток с субмукозной и интрамуральной формами лейомиом состояние миометрия и эндометрия вне зависимости от деформации полости матки характеризуется хроническим воспалительным процессом и, как следствие, неудовлетворительными показателями фертильности [11, 19, 20].

Результаты исследования выявили высокую частоту воспалительных изменений шейки матки у пациенток обеих групп, как главного предрасполагающего фактора воспалительного процесса в органах малого таза. При этом микробиота влагалища и цервикального канала характеризовалась ассоциативностью условно-патогенных микроорганизмов (*Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Eubacterium spp.*) с вирусом папилломы человека высокого онкогенного риска, что служит причиной развития хронического сальпингоофорита, гидросальпинкса, спаечного процесса в органах малого таза и хронического эндометрита.

Среди факторов бесплодия маточного генеза при миоме матке рассматривается не только функциональное состояние эндометрия, но и патология сосудистого компонента. Результаты исследования экспрессии эндотелиального маркера $CD34^+$ показали активацию патологического неоангиогенеза на фоне хронического эндометрита разной степени выраженности, выявленного более чем у 85 % пациенток.

Доказано, что миома матки тесно связана с гиперэстрогенемией, которая, в свою очередь, служит причиной гиперпластических процессов и локального эстрогензависимого воспаления в эндометрии. Результаты исследования показали, что в обеих группах гиперплазия эндометрия верифицирована у каждой третьей-четвертой пациентки.

По мнению большинства авторов, увеличение количества иммунокомпетентных клеток в эндометрии характеризует наличие воспалительных процессов в эндометрии и приводит к снижению частоты наступления беременности [21–24]. При этом одним из ключевых механизмов синхронизированной экспрессии факторов рецептивности является взаимодействие половых стероидных гормонов — эстрогена и прогестерона — с рецепторами эндометрия.

Эстрогены и их рецепторы играют важную роль в развитии миомы матки различной ло-

кализации, что, как правило, сопровождается и другими патологическими процессами в органах малого таза, и комплексное влияние факторов определяет полиэтиологичность бесплодия. По мнению Е.Л. Казачкова и др. (2010), структурной особенностью эндометрия при ХЭ является мозаичность строения слизистой оболочки матки с чередованием очагов фиброза, атрофии и полипоза, что обусловлено выраженной экспрессией ER и снижением или отсутствием экспрессии к PR [22].

Полученные нами данные продемонстрировали достоверное снижение экспрессии ER в железах эндометрия ($^{*}p < 0{,}05$) и достоверное снижение экспрессии ER и PR в стромальном компоненте эндометрия ($^{**}p < 0{,}01$; $^{***}p < 0{,}001$), а также достоверное повышение экспрессии PR в железах эндометрия по сравнению с контрольной группой ($^{***}p < 0{,}001$). При этом снижение экспрессии рецепторов половых стероидных гормонов имеет достоверную обратную взаимосвязь с хроническим эндометритом и увеличением количества цитотоксических Т-, В-лимфоцитов и плазмоцитов ($CD8^{+}$, $CD20^{+}$, $CD138^{+}$) ($F\,st.$ = 9,1 и $F\,st.$ = 5,7 соответственно).

Таким образом, у пациенток с бесплодием, ассоциированным с малыми формами субсерозных и интрамуральных миом матки, эндометриальная дисфункция имеет следующие патогномоничные признаки: высокую частоту хронического эндометрита независимо от паритета беременности, патологическую активацию неоангиогенеза в ответ на воспалительные изменения; положительную экспрессию ингибитора циклинзависимых киназ $p16^{ink4a}$ в эндометрии; достоверное снижение экспрессии ER и PR в стромальном компоненте эндометрия и изменение аффинности рецепторов половых стероидных гормонов. Можно полагать, что вышеперечисленные признаки эндометриальной дисфункции являются патогенетическими детерминантами бесплодия у пациенток с миомой матки.

Литература

1. Айламазян Э.К., ред. Гинекология от пубертата до постменопаузы: практическое руководство для врачей. — М.: МЕДпресс-информ, 2007. [Ajlamazjan JeK, red. Ginekologija ot pubertata do postmenopauzy: prakticheskoe rukovodstvo dlja vrachej. Moscow: MEDpress-inform; 2007. (In Russ.)]
2. Айламазян Э.К. Гинекология: учебник. — 2-е изд. — СПб.: СпецЛит, 2012. [Ajlamazjan JeK. Ginekologija: uchebnik. 2-e izd. Saint Petersburg: SpecLit; 2012. (In Russ.)]
3. Тихомиров А.Л. Миома матки. — М., 2013. [Tihomirov AL. Mioma matki. Moscow; 2013. (In Russ.)]
4. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Пашков В.М., Лебедев В.А. Доброкачественные заболевания матки. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. [Strizhakov AN, Davydov AI, Pashkov VM, Lebedev VA. Dobrokachestvennye zabolevanija matki. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. (In Russ.)]
5. Штох Е.А., Цхай В.Б. Миома матки. Современное представление о патогенезе и факторах риска // Сибирское медицинское обозрение. — 2015. — № 1(91). — С. 22–27. [Shtoch EA, Tskhay VB. Uterine myoma. Modern views on the pathogenesis and risk factors. *Siberian medical review*. 2015;1(91):22-27. (In Russ.)]
6. Толибова Г.Х. Сравнительная оценка морфологических критериев эндометриальной дисфункции у пациенток с первичным бесплодием, ассоциированным с ВЗОМТ, НГЭ и миомой матки // Журнал акушерства и женских болезней. — 2016. — Т. 65. — № 6. — С. 52–60. [Tolibova GKh. Comparative evaluation of morphological criteria of endometrial dysfunction in patients with infertility associated with pelvic inflammatory disease, external genital endometriosis and uterine myoma. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2016;65(6):52-60. (In Russ.)]. doi: 10.17816/JOWD65652-60.
7. Михалева Л.М., Доброхотова Ю.Э., Апонович И.А. Клинико-морфологическая оценка эндометрия у пациенток после консервативной миомэктомии и эмболизации маточных сосудов // Клиническая и экспериментальная морфология. — 2017. — Т. 23. — № 3. — С. 22–28. [Mikhaleva LM, Dobrokhotova YE, Aponovich IA. Clinical and morphological assessment of the endometrium in patients after conservative myomectomy and uterine vascular embolization. *Clinical and Experimental Morphology.* 2017;23(3):22-8. (In Russ.)]
8. Гриценко Я.В., Константинова О.Д., Черкасов С.В. Миома матки в современном мире: Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и лечения // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН (электронный журнал). — 2012. — № 3. — С. 1–22. [Gritsenko YaV, Konstantinova OD, Cherkasov SV. Myoma of the uterus in the modern world: current issues pathogenesis, diagnosis and treatment. *Bjulleten' Orenburgskogo nauchnogo centra UrO RAN* (jelektronnyj zhurnal). 2012;(3):1-22. (In Russ.)]
9. Коган И.Ю., Беженарь В.Ф., Долинский А.К., Чмаро М.Г. Эффективность вспомогательных методов репродукции у больных с миомой матки // Журнал акушерства и женских болезней. — 2012. — Т. 61. — № 4. — С. 113–118. [Kogan I, Bezhenar V, Dolinskiy A, Chmaro M. Effiency of in vitro fertilization of patients with uterine myoma. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2012;61(4):113-8. (In Russ.)]
10. Адамян Л.В. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация. — М., 2015. [Adamjan LV. Mioma mat-

ki: diagnostika, lechenie i reabilitacija. Moscow; 2015. (In Russ.)]
11. Подзолкова Н.М., Коренная В.В., Колода Ю.А. Миома матки. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. [Podzolkova NM, Korennaja VV, Koloda JuA. Mioma matki. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. (In Russ.)]
12. Sinclair DC, Mastroyannis A, Taylor HS. Leiomyoma simultaneously impair endometrial BMP-2-mediated decidualization and anticoagulant expression through secretion of TGF-β3. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(2):412-21. doi: 10.1210/jc.2010-1450.
13. Levy G, Hill MJ, Beall S, et al. Leiomyoma: genetics, assisted reproduction, pregnancy and therapeutic advances. *J Assist Reprod Genet.* 2012;29(8):703-12. doi: 10.1007/s10815-012-9784-0.
14. Сидорова И.С. Миома матки (современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения). — М.: МИА, 2003. [Sidorova IS. Mioma matki (sovremennye problemy jetiologii, patogeneza, diagnostiki i lechenija). Moscow: MIA; 2003. (In Russ.)]
15. Цхай В.Б., Штох Е.А. Миома матки и репродуктивная функция женщины. Связь миомы матки с бесплодием // Акушерство, гинекология и репродукция. — 2014. — Т. 8. — № 4. — С. 42–47. [Tskhay VB, Schtoh EA. Uterine fibroids and women's reproductive function. communication uterine fibroids with infertility. *Akusherstvo, ginekologija i reprodukcija.* 2014;8(4):42-7. (In Russ.)]
16. Olive DL, Pritts EA. Fibroids and reproduction. *Semin Reprod Med.* 2010;28(3):218-27. doi: 10.1055/s-0030-1251478.
17. Хорольский В.А. Обоснование выполнения миомэктомии у женщин с инфертильностью, ассоциированной с миомой матки // Практическая медицина. — 2016. — № 1(93). — С. 91–94. [Khorolskiy VA. Rationale for myomectomy in women with infertility, associated with uterine fibroid. *Practical medicine.* 2016;1(93):91-4. (In Russ.)]
18. Horne AW, Critchley HO. The effect of uterine fibroids on embryo implantation. *Semin Reprod Med.* 2007;25(6):483-9.
19. Sozen I, Arici A. Interactions of cytokines, growth factors, and the extracellular matrix in the cellular biology of uterine leiomyomata. *Fertil Steril.* 2002;78:1-12.
20. Miura S, Khan KN, Kitajima M, et al. Differential infiltration of macrophages and prostaglandin production by different uterine leiomyomas. *Hum Reprod.* 2006;21(10):2545-54.
21. Толибова Г.Х., Траль Т.Г., Клещев М.А. Эндометриальная дисфункция: алгоритм клинико-морфологического исследования: учебное пособие для врачей. — СПб., 2016. [Tolibova GH, Tral' TG, Kleshhev MA. Jendometrial'naja disfunkcija: algoritm kliniko-morfologicheskogo issledovanija: uchebnoe posobie dlja vrachej. Saint Petersburg; 2016. (In Russ.)]
22. Казачков Е.Л., Воропаева Е.В., Коваленко В.Л., Казачкова Э.А. Морфофункциональная характеристика слизистой оболочки матки у женщин с синдромом потери беременности ранних сроков инфекционного генеза // Арх. патологии. — 2010. — № 1. — С. 23–26. [Kazachkov EL, Voropaeva EV, Kovalenko VL, Kazachkova JeA. Morfofunkcional'naja harakteristika slizistoj obolochki matki u zhenshhin s sindromom poteri beremennosti rannih srokov infekcionnogo geneza. *Arhiv patologii.* 2010;(1):23-6. (In Russ.)]
23. Johnston-MacAnanny EB, Hartnett J, Engmann LL, et al. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after *in vitro* fertilization. *Fertil Steril.* 2010;93(2):437-41. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.12.131.
24. Kasius JC, Fatemi HM, Bourgain C, et al. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome. *Fertil Steril.* 2011;96(6):1451-6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.039.

▪ **Адреса автора для переписки** *(Information about the author)*

Гулрухсор Хайбуллоевна Толибова — канд. мед. наук, старший научный сотрудник. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия. **E-mail:** gulyatolibova@mail.ru.

Gulrukhsor Kh. Tolibova — PhD, MD. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** gulyatolibova@mail.ru.