

коронарных артериях обнаружены атеросклеротические бляшки, незначительно сужающие просвет сосудов. В других внутренних органах выявлены гемодинамические нарушения. Констатированы отек легких, отек головного мозга, полнокровие внутренних органов. При гистологическом исследовании в ткани поджелудочной железы обнаружены очаги жировых некрозов, окруженные воспалительным валом, распространяющиеся в окружающую жировую ткань, островковый аппарат без видимых изменений. В кардиомиоцитах выявлены признаки умеренной гипертрофии и липофусциноза. При исследовании гистологических срезов почек обнаружены показатели диабетического гломерулосклероза, дистрофические изменения эпителия канальцев. Патологоанатомический диагноз: основной: тотальный жировой панкреонекроз; фондовый: сахарный диабет II типа. Осложнения: отек

легких, отек головного мозга. Сопутствующий диагноз: гипертоническая болезнь II ст (масса сердца 441 г, толщина стенки левого желудочка 1,8 см, артериальное давление при поступлении – 200/100 мм рт. ст.).

Имеет место расхождение клинического и патологоанатомического диагнозов II категории, обусловленное тяжестью состояния в дни пребывания в клинике.

Заключение

Таким образом, проведенный клинико-патологоанатомический анализ свидетельствует о трудностях диагностического процесса при остром деструктивном панкреатите преимущественно объективного характера. Часто имела место атипичная картина болезни, когда дифференциальную диагностику следует проводить по отношению к ишемической болезни сердца, сахарному диабету, опухлям и другим нозологиям.

Сведения об авторах статьи:

Имаева Альфия Камилевна – к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: galieva_a@mail.ru.

Мустафин Тагир Исламнурович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Острый панкреатит. Дифференцированная лечебно-диагностическая тактика / М.В. Лысенко [и др.]. – М.: Литтерра, 2010. – 176 с.
2. Миронов, В.И. Хирургическое лечение острого панкреатита. Спорные и нерешённые вопросы / В.И. Миронов, П.В. Шелет // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – №2. – С. 95-101.
3. Характерные врачебные ошибки при лечении тяжелого панкреатита: пособие для врачей. – СПб. НИИ им. проф. И.И. Джанелидзе/ Коллектив авторов. – СПб, 2005. – 24 с.
4. Анализ летальности при остром деструктивном панкреатите / М.Б. Хмара [и др.] // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. - 2013. - №2. URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/analiz-letalnosti-pri-ostrom-destruktivnom-pankreatite> (дата обращения: 16.05.2014).
5. Multiple organ dysfunction associated with severe acute pancreatitis / I.H. Kimmo [et al.] // Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 30. – P. 1274-1279.
6. Useful markers for predicting severity and monitoring progression of acute pancreatitis / J. Werner [et al.] // J. Pancreatology. – 2003. – № 2. – P. 115-127.
7. Powell J.J. Diagnosis and early management of acute pancreatitis/ J.J. Powell, R.W. Parks // J. Hosp Med. – 2003. – № 3. – P. 150-155.

УДК 618.145-06:618.11]-091.8

© Е.Л. Казачков, И.Г. Хелашвили, Э.А. Казачкова, Е.Е. Воропаева, Л.Е. Мирошниченко, 2014

Е.Л. Казачков, И.Г. Хелашвили, Э.А. Казачкова, Е.Е. Воропаева, Л.Е. Мирошниченко ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ, ЭНДОКРИННАЯ ФУНКЦИЯ ЯИЧНИКОВ И РЕЦЕПТИВНОСТЬ ЭНДОМЕТРИЯ: ЕСТЬ ЛИ СВЯЗЬ?

*ГБОУ ВПО «Южно-уральский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Челябинск*

Цель исследования – изучение клинико-морфологических особенностей и рецептивности эндометрия у пациенток с хроническим эндометритом (ХЭ) и различной эндокринной функцией яичников. Обследована 161 пациентка. Первую группу составили 43 пациентки с ХЭ и нормальным овуляторным менструальным циклом, II группу – 80 женщин с ХЭ, у которых была выявлена недостаточность лютеиновой фазы, III группу – 38 пациенток с ХЭ и ановуляторной дисфункцией яичников. Группа контроля – 20 гинекологически здоровых женщин. Установлено, что у пациенток с ХЭ наблюдаются выраженные структурные изменения и расстройство рецептивности эндометрия в виде повреждения поверхностного эпителия, нарушения созревания пиноподий к моменту «окна имплантации», гиперэкспрессии ER, снижения уровня PR в строме и экспрессии LIF. Эти изменения выражены тем значительнее, чем более нарушены секреторные преобразования эндометрия и эндокринная функция яичников, и могут лежать в основе расстройства репродуктивной функции у больных с ХЭ.

Ключевые слова: хронический эндометрит, клиника, морфология, рецептивность эндометрия.

E.L. Kazachkov, I.G. Khelashvili, E.A. Kazachkova, E.E. Voropaeva, L.E. Miroshnichenko
**CHRONIC ENDOMETRITIS, ENDOCRINE OVARIAN FUNCTION
 AND ENDOMETRIAL RECEPTIVITY: IS THERE A CONNECTION?**

The purpose is to study clinical and morphological features and receptivity of endometrium in patients with chronic endometritis (CE) and various endocrine function of the ovaries. 161 patients were examined. The first group comprised 43 patients with CE and normal ovulatory menstrual cycle, II group - 80 women with CE and insufficient luteal phase, III group - 38 patients with CE and anovulatory ovarian dysfunction. Control group - 20 gynecologically healthy women. It was found that patients with CE have marked structural changes and endometrial receptivity disorder presented as damaged surface epithelium, maturation pinopody violations at the time of the "window of implantation", overexpression of ER, PR reduction in the stroma and expression of LIF. The more these changes are expressed, the more secretory transformation of the endometrium and ovarian endocrine function are destroyed, and these changes may underlie the impaired reproductive function in patients with CE.

Key words: chronic endometritis, clinic, morphology, endometrial receptivity.

Среди патологических процессов эндометрия, снижающих его репродуктивный потенциал, значительную долю занимает хронический эндометрит (ХЭ). Изменения слизистой оболочки матки (СОМ) при ХЭ приводят к расстройству генеративной функции, обусловленному срывом процессов имплантации бластоцисты в условиях патологически измененного эндометрия. Это проявляется в бесплодии, невынашивании беременности (НБ), неудачах использования вспомогательных репродуктивных технологий и ведет к снижению рождаемости.

Цель исследования – изучение клинико-морфологических особенностей и рецептивности эндометрия (РЭ) у пациенток с ХЭ и различной эндокринной функцией яичников (ЭФЯ).

Материал и методы

Обследована 161 пациентка с этиологически и гистологически верифицированным активным ХЭ и 20 гинекологически здоровых женщин, обратившихся по вопросам планирования беременности (группа контроля). Все больные были разделены на три группы в зависимости от характера ЭФЯ: I группу составили 43 пациентки с ХЭ и нормальным овуляторным менструальным циклом (МЦ); II группу – 80 женщин с ХЭ, у которых была выявлена недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ), III группу – 38 пациенток с ХЭ и ановуляторной дисфункцией яичников. Пайпель-биопсию эндометрия выполняли на 20-22-й день МЦ с последующим комплексным морфологическим исследованием материала. Интерпретацию структурной перестройки СОМ и оценку степени её соответствия стадиям и фазам МЦ осуществляли по общепринятым критериям. При этом обращали внимание на степень активности ХЭ. В биоптатах эндометрия, окрашенных гематоксилином и эозином, при увеличении светового микроскопа х600 в 10 полях зрения подсчитывали процент покровных эпителиоцитов, имеющих пиноподии. В зависимости от площади, занимающей эпителиальный покров, пиноподии

характеризовались как избыточные (более 50%), умеренные (от 20 до 50%) и невыраженные (менее 20%) [3]. Моноклональные антитела были предназначены для работы с парафиновыми срезами по общепринятым протоколам (Novocastroprotocols). Для визуализации антигенреактивных клеток использовали тест-систему «NovostainUniversalDetectionKit» («Novocastra», UK). Для суждения о состоянии стероидной рецепции эндометрия определяли процент клеток поверхностного эпителия, желёз и стромы, экспрессирующих ER(clone 6F11) и PR (clone 1A6) (r.t.u.; «Novocastra», UK) с помощью метода гистологического счёта HISTOScore с вычислением прогестерон-эстрогенового индекса (PR/ER)[1]. Кроме того, вычисляли эпителиально-стромальный прогестероновый коэффициент (ЭСПК) – отношение числа ядер клеток желез к числу ядер стромальных клеток, экспрессирующих PR. Исследование уровня экспрессии лейкемия-ингибирующего фактора (LIF) как маркера РЭ[5] проводили, используя поликлональные кроличьи антитела системы «EpitomicsInc.» (USA). Результаты иммуногистохимических реакций для LIF анализировали с помощью полуколичественного метода, подсчитывая баллы [2]. Всю статистическую обработку результатов исследований выполняли исключительно с использованием лицензионных версий статистических пакетов SPSS 17.0 и отечественного пакета STADIA. Рассчитывали средние значения и ошибки среднего ($M \pm m$), дисперсию D, среднее квадратическое отклонение, доверительные интервалы при уровне доверительной вероятности 0,95, коэффициенты асимметрии и эксцесса, межквартильный размах.

Результаты и обсуждение

ХЭ вызывается как моноинфекцией (48,6%), так и ассоциациями возбудителей (51,4%) с преобладанием бактериально-микоплазменных и микоплазменно-вирусных без достоверных различий в группах с различной ЭФЯ. Инфицирование СОМ чаще происходит на фоне вагинальных инфекций,

что не исключает возможность восходящего инфицирования и подчеркивает значимость выявления нарушений биоценоза влагалища как предвестников развития ХЭ. При морфологическом исследовании СОМ у пациенток с ХЭ выявляются значительные дистрофические изменения покровных эпителиоцитов и glanduloцитов желез, полиморфно-клеточная инфильтрация, а также фибробластическая перестройка стромы и сосудов, имеющих структурные особенности в зависимости от этиологического фактора ХЭ. Наличие каких-либо особенностей ХЭ в зависимости от состояния ЭФЯ не регистрируется.

При анализе состояния РЭ у женщин группы контроля в биоптатах эндометрия, взятых на 20-22-й день менструального цикла, картина строения СОМ соответствует средней стадии фазы секреции. Число поверхностных клеток пиноподиями колеблется от 65 до 80%, пиноподии изобилующие. Уровень экспрессии ER умеренный, PR – выраженный. Соотношение PR/ER больше двух: для поверхностных эпителиоцитов и клеток желез – $2,1 \pm 0,1$, для клеток стромы – $2,2 \pm 0,1$. Показатель ЭСПК соответствует норме и составляет 1,4. Маркер рецептивности СОМ LIF регистрируется в цитоплазме покровных эпителиоцитов и glanduloцитов желез, причем наибольшая его экспрессия наблюдается в апикальных зонах клеток в проекции пиноподий. Средний показатель экспрессии LIF составляет $4,01 \pm 0,03$ балла. В группе пациенток с ХЭ и нормальным овуляторным МЦ лишь у 18,6% пациенток структурно-функциональные изменения СОМ характеризуются как эндометрий средней стадии фазы секреции, у 81,4% – ранней стадии фазы секреции МЦ. Клеток с пиноподиями в этой группе регистрируется достоверно меньше, чем у женщин группы контроля ($48,7 \pm 1,7\%$). При этом наблюдаются: достоверное увеличение уровня экспрессии ER в поверхностном эпителии и эпителиоцитах желез, тенденция к увеличению уровня экспрессии ER в строме и достоверное снижение интенсивности экспрессии PR в покровном, железистом эпителии в клетках стромы. Соотношение PR/ER для поверхностных эпителиоцитов и glanduloцитов желез составляет $1,1 \pm 0,09$, для клеток стромы – $1,6 \pm 0,1$. Показатель ЭСПК для пациенток I группы выше в 1,2 раза, а уровень экспрессии LIF – в 2,5 раза ниже, чем у женщин группы контроля, и составляет $1,6 \pm 0,02$ балла. У 97,5% больных с НЛФ картина строения СОМ соответствует ранней стадии фазы секреции МЦ. Общее количество клеток с пино-

подиями выражено менее, чем у пациенток I группы, и составляет в среднем $30,5 \pm 1,1\%$. Показатели экспрессии ER в поверхностном эпителии и glanduloцитах желез практически не отличаются от нормальных, но достоверно ниже аналогичных значений у пациенток I группы. Интенсивность экспрессии PR также достоверно ниже экспрессии PR как у гинекологически здоровых, так и у больных с ХЭ и нормальным овуляторным МЦ. Соотношение PR/ER для покровных эпителиоцитов и клеток желез составляет $1,2 \pm 0,07$, для клеток стромы – $1,5 \pm 0,08$. Показатель ЭСПК в 1,6 раза выше, а средний уровень экспрессии LIF – в 3,7 раза ниже, чем у женщин группы контроля.

При исследовании биоптатов эндометрия у пациенток с ХЭ и ановуляторной дисфункцией яичников у 36,8% женщин выявляются изменения, характерные для средней стадии, а у 63,5% – для поздней стадии фазы пролиферации МЦ. Общее количество пиноподии-содержащих клеток покровного эпителия регистрируется в диапазоне от 10 до 25%. Уровень экспрессии ER значительно выше, чем у гинекологически здоровых и женщин II группы, но не достигает значений этого показателя в клетках поверхностного эпителия СОМ пациенток I группы. Степень выраженности экспрессии PR достоверно ниже аналогичных параметров у здоровых женщин в клетках желез и особенно стромы, хотя и превышает одноименные показатели пациенток I и II групп. PR/ER-индекс составляет $1,5 \pm 0,07$ в поверхностных эпителиоцитах и $1,4 \pm 0,06$ в клетках стромы. Уровень ЭСПК возрастает в 2,1 раза по сравнению с нормой. Показатель экспрессии LIF регистрируется ниже контрольного параметра в 4,2 раза.

Таким образом, на количество и степень зрелости пиноподий в период «окна имплантации» существенно влияют наличие ХЭ и функциональное состояние яичников. Чем значительнее выражена дисфункция последних, тем меньше пиноподий. Полагаем, что дистрофические изменения покровных эпителиоцитов и glanduloцитов желез различной степени выраженности, обусловленные ХЭ, также способствуют значительному уменьшению уровня пиноподий. Наши данные согласуются с результатами исследования Е.А. Коган с соавт. [1], которые зарегистрировали при ХЭ менее 20% зрелых пиноподий при контрольном показателе более 50%.

Известно [7], что уменьшение интенсивности экспрессии ER освобождает от подавления определённые гены, запускающие

внутриматочную рецептивность. Напротив, гиперэкспрессия ER и снижение представительства PR, обнаруженные нами и другими авторами [4], трактуется как нарушение экспрессии биологических маркеров имплантации. При этом отсутствие физиологического снижения ER в среднесекреторную фазу менструального цикла может быть связано с неадекватным уровнем прогестерона в сыворотке крови, чрезмерной экспрессией коактиваторов стероидных рецепторов и некоторых провоспалительных цитокинов, что зачастую наблюдается при ХЭ.

От степени нарушения секреторных преобразований эндометрия зависит и показатель ЭСПК (в норме 1,4). Уровень ЭСПК повышался по мере усугубления эндокринных дисфункций в СОМ, всё более превышая контрольный параметр. Такая динамика показателя была связана с уменьшением представительства стромальных клеток, экспрессирующих PR, что представляется нам существенным фактом, поскольку по предположениям ряда исследователей [6] строма эндометрия играет решающую роль в успешной имплантации бластоцисты.

У женщин с ХЭ интенсивность экспрессии маркера РЭ LIF в эпителиальных структурах резко снижена, а иногда практически отсутствует. При этом экспрессия LIF в стромальном компартменте не меняется. Полагаем,

что подобная ситуация может быть связана с перераспределением LIF в СОМ при ХЭ из эпителиального компонента в клетки стромы и особенно воспалительного инфильтрата.

Выявленные закономерности распределения LIF находят подтверждение в других исследованиях [1] и свидетельствуют о том, что ХЭ сопровождается достоверным снижением уровня экспрессии данного маркера рецептивности в эпителии эндометрия. Нами установлено, что при ХЭ эти изменения возникают даже при нормальном менструальном цикле и выражены тем больше, чем значительнее расстройства секреторных преобразований СОМ, что указывает на угнетение РЭ и может рассматриваться как прогностический маркер неудачной имплантации.

Заключение

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

Сведения об авторах статьи:

Казачков Евгений Леонидович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России. Адрес: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64. Тел./факс: 8(351) 232-01-45. E-mail: doctorkel@narod.ru.

Хелашвили Ирина Гильмеяровна – заочный аспирант кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России. Адрес: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64. Тел./факс: 8(351) 232-01-45. E-mail: i-hel@mail.ru.

Казачкова Элла Алексеевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России. Адрес: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64. Тел./факс: 8(351) 721-94-59. E-mail: doctorkel@narod.ru.

Воропаева Екатерина Евгеньевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России. Адрес: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64. E-mail: katty_voropaeva@mail.ru.

Мирошниченко Лариса Евгеньевна – заочный аспирант кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России. Адрес: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64. E-mail: loram777_21@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Молекулярные и морфологические аспекты нарушений рецептивности эндометрия при хроническом эндометрите / Е.А. Коган [и др.] // Архив патологии. – 2012. – Т. 74, вып. 3. – С. 15-27.
2. Оценка рецептивности эндометрия у пациенток с безуспешными программами экстракорпорального оплодотворения в анамнезе / М.М. Левиашвили [и др.] // Акуш. и гинекол. – 2012. – № 4-1. – С. 65-69.
3. Aсache, H. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation / H.Aсache, A. Revel // Hum. Reprod. Update. – 2006. – Vol. 12. – P. 731-746.
4. Donaghay, M. Uterine receptivity: alterations associated with benign gynecological disease / M. Donaghay, B.A. Lessey // Semin. Reprod. Med. – 2007. – Vol. 25. – P. 461-475.
5. Ingman, W. Cytokine knockouts in reproduction: the use of gene ablation to dissect roles of cytokines in reproduction biology / W. Ingman, R. Jones // Hum. Reprod. Update. – 2008. – Vol. 14, № 2. – P. 179-192.
6. Knöppel, G. Pathologie: Mamma, Weibliches Genitale, Schwangerschaft und Kindererkrankungen / G. Knöppel, H.H. Kreipe, W. Remmele. – Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2013. – 879 p.
7. Talbi, S. Molecular phenotyping of human endometrium distinguishes menstrual cycle phases and underlying biological processes in normoovulatory women / S. Talbi, A.E. Hamilton, K.C. Vo // Endocrinology, 2006. – Vol. 147. – P. 1097-1121.