

М.П. Плясунова¹, С.В. Хлыбова²**ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ КАК ОДНА ИЗ АКТУАЛЬНЫХ ПРОБЛЕМ В СОВРЕМЕННОЙ ГИНЕКОЛОГИИ**¹КОГБУЗ «Северная городская клиническая больница»²Кировская государственная медицинская академияM.P. Plyasunova¹, S.V. Khlybova²**CHRONIC ENDOMETRITIS AS ONE OF CURRENT PROBLEMS IN MODERN GINECOLOGY**¹*Northern municipal clinical hospital*²*Kirov state medical academy*

В статье проведен обзор современной литературы по проблеме хронического эндометрита как одной из основных причин невынашивания беременности, диагностике данной патологии, методах лечения и способах восстановления функции эндометрия.

Ключевые слова: неразвивающаяся беременность, самопроизвольный выкидыш, хронический эндометрит, субэндометриальный кровоток, эндометриальные белки, предгравидарная подготовка, морфофункциональное состояние эндометрия.

The article provides a review of contemporary literature on the problems of chronic endometritis as one of the main causes of miscarriage, its diagnosis, methods of treatment and ways to restore reproductive function.

Key words: missed abortion, spontaneous abortion, chronic endometritis, subendometrial blood, endometrial protein, morphofunctional condition of endometrium.

Актуальность

Хроническое воспаление эндометрия — одна из наиболее острых проблем современной гинекологии [33, 31, 4, 24, 14, 10, 40, 23, 11, 5, 2, 16, 19, 8, 1, 28]. Это обусловлено не только высокой частотой данной проблемы у женщин репродуктивного возраста [23, 30, 31, 5, 33], но и значимостью повреждения эндометрия как причины нарушений менструальной функции [21, 9, 15], эндокринного дисбаланса [11], невынашивания беременности [4, 24, 14, 10, 11, 2, 16, 19, 8, 1, 28], бесплодия [56, 24, 14, 10, 11, 19, 28] и неудовлетворительных результатов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [24, 14, 10, 44, 48], а также снижения качества жизни женщин [5]. Это говорит о том, что до настоящего времени не решен вопрос профилактики ХЭ после внутриматочных вмешательств, нет методов диагностики, позволяющих верифицировать диагноз, избегая повторных «вхождений» в полость матки. Актуальным также является поиск новых технологий предгравидарной подготовки у женщин с морфофункциональными нарушениями эндометрия, так как по-прежнему лечение ХЭ — это искусство, дающее врачу, с одной стороны, огромные возможности для маневра, а, с другой стороны, не предлагающее конкретного решения данной

проблемы.

Определение

Хронический эндометрит (ХЭ), согласно определению, данному в российском Национальном Руководстве «Гинекология» — это хронический воспалительный процесс, протекающий с поражением функционального и базального (камбиального) слоев эндометрия. Он впервые выделен как отдельная нозологическая форма в Международной статистической классификации болезней, травм и причин смерти IX пересмотра в 1975 г.

Частота ХЭ широко варьирует по данным зарубежных [39, 42] и отечественных [27, 10, 30] авторов. Согласно мнению ведущих российских экспертов, отраженному в Национальном Руководстве «Гинекология», частота хронического эндометрита имеет значительный диапазон, а именно от 0,2 до 66,3%, составляя в среднем 14%, что можно объяснить различными подходами к диагностике. Женщины репродуктивного возраста [21], составляют 76–88% среди пациенток с ХЭ. Среди гинекологических больных ХЭ встречается с частотой 3–14% [39, 27, 13]. При этом частота ХЭ зависит от нозологической формы, по поводу которой обследуется пациентка. Так, у женщин с невынашиванием беременности, по данным разных авторов [33, 31, 23, 30, 32, 5], ХЭ встречается с частотой от 23% до 86,7%. Частота ХЭ у больных с бесплодием также колеблется и составляет 7,8%–23,6% [31, 13, 10, 30, 32, 5]. В то же время при морфологическом исследовании эндометрия частота ХЭ составляет от 2,3% до 19,2% от общего числа биопсий [15]. Как показано в ряде работ [10, 5, 57], ХЭ ассоциирован с другими патологическими изменениями органов малого таза, прежде всего со спаечным процессом, наружным генитальным эндометриозом, гиперпластическими процессами эндометрия, миомой матки, что отмечается в 75% случаев [5]. Реже, а именно в 46% наблюдений, встречается сочетание ХЭ и хронического сальпингоофорита [10].

Таким образом, широкий диапазон частоты встречаемости заболевания свидетельствует о различных подходах к диагностике и делает необходимой выработку единой тактики в вопросах верификации диагноза.

Этиология ХЭ

Как свидетельствуют данные литературы [59], ХЭ — это инфекционный или реактивный процесс множественной этиологии.

Известно, что факторами риска ХЭ в современных условиях являются раннее начало половой жизни [21], инфицирование генитального тракта [32, 5, 57], длительное использование внутриматочной контрацепции [21, 3, 32], инвазивные вмешательства в полости матки [32, 48] — такие, как гистероскопия [5], диагностические выскабливания [21, 5], экстракорпоральное оплодотворение [48], аспирационная биопсия эндометрия, гистеросальпингография, инсеминация. Подчеркивается [21], что особую роль приобретают внутриматочные вмешательства, выполненные на фоне не диагностированной инфекции, что может привести к нарушению целостности защитных барьеров генитального тракта, осложняя течение хронического воспалительного процесса в эндометрии. Наряду с вышеперечисленными причинами, отмечается [5] роль первичной хронизации

процесса в эндометрии у пациенток с нарушениями факторов локальной резистентности, к которым относятся активированные фагоциты и продукты их жизнедеятельности — цитокины, продукты метаболизма кислорода [18, 17].

Общепризнанно [33, 13, 3, 32, 60, 47, 40, 57, 41], что неотъемлемой причиной развития ХЭ является персистенция в эндометрии микробного фактора. При этом в настоящее время в микробиотопах эндометрия преобладают ассоциации облигатно-анаэробных микроорганизмов, микроаэрофилов и вирусов, тропных к эндометрию. Существует большое количество публикаций [33, 3, 56, 43, 60, 41, 46, 1], посвященных исследованию причастности тех или иных возбудителей к возникновению ХЭ. Например, показано [60, 41], что более чем 70% случаев ХЭ — это результат негонококковой, нехламидийной инфекции даже у пациентов из группы риска. Показано [56], что типичные бактерии (или условно-патогенная микрофлора) и *Ureaplasma urealyticum* являются преобладающими инфекционными агентами у женщин с ХЭ. Так, типичные бактерии определяются в 58% случаев, *Ureaplasma urealyticum* — в 10%, а *Chlamidia trachomatis* только в 2,7% исследований. Некоторые авторы [56] показывают полное отсутствие хламидийного инфицирования эндометрия, определенного методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). При этом отмечено [41], что и вагинальные и эндоцервикальные культуры имеют низкую конкордантность с эндометриальными культурами. И только *Chlamidia trachomatis*, выделенная из шейки матки, имеет высокую конкордантность с эндометриальными находками [41]. Подобная закономерность не зависит от расовой принадлежности. Так, при иммуногистохимическом исследовании образцов эндометрия у нигерийских женщин с бесплодием, ассоциированным с патологией эндометрия [43], в 16,4% доказана неспецифическая этиология процесса и только в 1,4% случаев выявлено гранулематозное воспаление с эозинофильной инфильтрацией, характерное для специфических процессов (например, хламидиоза).

Выявлена связь между ХЭ и микроразнообразными нарушениями в вагинальном биотопе у женщин — в частности, с бактериальным вагинозом [5, 41, 46], дефицитом доминантной микрофлоры (лактобацилл) и наличием ассоциации микроорганизмов с ярко выраженными характеристиками устойчивости. В этом случае течение эндометрита характеризуется высоким уровнем рецидивов и сокращением периодов ремиссии [46]. Связано это с наличием у микроорганизмов, выделенных из полости матки, выраженных персистентных характеристик (антилизосомной, антикомплементарной, антилактоферриновой активности).

Доказано, что невынашивание по типу неразвивающейся беременности и самопроизвольного аборта происходит при высоком инфекционном индексе: два и более возбудителя выявляются у 66% из числа всех инфицированных [33] смешанная бактериально-вирусная инфекция — 81,4% [1], моноинфекция — 18,6% [1]. При этом установлено [1], что наиболее распространенная комбинация инфекционных агентов — хламидийно-микоплазменная инфекция в сочетании с цитомегаловирусом.

В то же время в литературе имеются данные [10], полученные при микробиологическом исследовании биоптатов эндометрия, свидетельствующие о персистенции микроорганизмов в эндометрии при ХЭ лишь у 41,8% больных. А в локусах нижнего этажа половой сферы, по данным этих авторов, у 100% пациенток

с ХЭ вообще отсутствует и патогенная, и условно-патогенная флора. Это согласуется с данными других авторов [5], которые показали, что при первичном обследовании пациенток с ХЭ почти в 70% случаев применение традиционных рутинных методов исследования не позволяет выявить этиологический фактор хронического воспаления.

Кроме этого, при исследованиях выявлена ассоциация ХЭ с другими инфекциями генитального тракта, включая ВИЧ-инфекцию [57].

Маточный фактор может выступать и причиной неудач при использовании ВРТ. Женщины с проявлениями ХЭ имеют низкие имплантационные результаты по данным зарубежной литературы [48]. В России нерезультативные ЭКО с переносом эмбрионов при наличии ХЭ описаны в 37% [13] и даже в 59,9% [23].

Имеется взаимосвязь ХЭ с другими гинекологическими заболеваниями. Так, при гормональной недостаточности яичников [19] нарушение морфофункционального состояния эндометрия, характерное для ХЭ, наблюдаются в 85% случаев, а как причина патологических маточных кровотечений ХЭ диагностируется в 3–10% случаев [30].

В то же время, среди женщин с верифицированным ХЭ бесплодие диагностируется в 60,4%–73,7% [13, 30], в том числе в 24,8% — первичное бесплодие, а в 35,6% — вторичное бесплодие [13].

Патогенез

Попытка понять механизмы развития нарушений в эндометрии и их влияние на течение беременности ведет к большому количеству исследований в этой области, рассматривающих разные этапы патогенеза [33, 11, 32, 2, 26, 30, 54, 1, 19, 52, 53, 59, 49].

Так как в условиях постоянного присутствия повреждающего агента в ткани не происходит завершения заключительной фазы воспаления — регенерации, то нарушается тканевой гомеостаз и формируется целый каскад вторичных повреждений. [5]

Изменения в иммунной системе. Исследования последних лет [33, 22, 32, 26, 19, 53, 59] выявили существенные изменения параметров иммунитета у пациенток с ХЭ. Это проявляется в виде активации клеточных и гуморальных провоспалительных реакций, лимфоцитарной инфильтрации эндометрия, локального увеличения Т-лимфоцитов, НК-клеток (естественных киллеров), макрофагов, титров IgM, IgA, IgG [32]. Кроме этого, иммунная система и неспецифические защитные силы (собственная нормальная микрофлора), испытывая постоянную антигенную стимуляцию, неспособны полностью элиминировать инфекционный агент. Активация Т-лимфоцитов и макрофагов не может ограничить бактериально-вирусную колонизацию эндометрия. На фоне персистенции микроорганизмов в очаг хронического воспаления привлекаются мононуклеарные фагоциты, естественные киллеры, синтезирующие различные провоспалительные цитокины (ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6) [22, 26]. В итоге этих иммунопатологических процессов происходит нарушение экспрессии стероидных рецепторов эндометрия, нарушается развитие локальной иммуносупрессии. В результате недавних исследований [33, 26] определено, что в функциональном слое эндометрия вокруг желез появляются очаговые воспалительные инфильтраты. Они

состоят из лимфоцитов, экспрессирующих CD 56+++ CD 16++, макрофагов (CD 68), плазматических клеток (CD 138) и фибробластов. Высокое содержание в сыворотке ИЛ-4 и повышенная спонтанная продукция его отражает активность гуморального иммунного ответа, что подтверждается также повышением количества секреторного иммуноглобулина А в эндометрии. Также снижается индуцированная продукция ИФН- α , ИФН- γ , ФНО- α , ИЛ-6 и низкомолекулярных ЦИК, что свидетельствует об усилении Th-2 типа ответа для реализации механизма антителозависимой цитотоксичности. [33]. Подобные изменения вследствие несостоятельности иммунных механизмов регуляции прослеживаются и в патогенезе неспецифического ХЭ [33, 19]. По данным иностранных авторов [53], у бесплодных женщин с ХЭ отмечаются отклонения в относительном содержании лимфоцитов по сравнению с женщинами, страдающими необъяснимым бесплодием.

Неблагоприятным прогностическим признаком для наступления беременности [59] является и увеличение в эндометрии количества моноцитов, макрофагов (CD 14+) и больших гранулярных лимфоцитов (CD 56+). В ряде случаев иммунологические изменения в эндометрии (лимфоцитарная инфильтрация, повышенное содержание плазматических клеток и иммуноглобулинов, изменение соотношения цитокинов Th-1 и Th-2 типов и др.) могут быть самостоятельной причиной бесплодия и невынашивания беременности [32].

Кроме этого, доказано, что избыточное количество провоспалительных цитокинов ведет к активации протромбиназы, что вызывает тромбозы, инфаркты трофобласта и его отслойку. В результате наступившая беременность может прерваться в I триместре, а при сохранении беременности — сформироваться первичная плацентарная недостаточность [22].

При проведении иммуногистохимического исследования [49] показано наличие аберрантности локального микроокружения, что является триггером для возможной бактериальной инфекции и играет роль в селективной экстравазации циркулирующих В-клеток при ХЭ.

Повреждение рецепторного аппарата эндометрия. Одними из самых чувствительных мишеней гормональных воздействий являются эпителий и строма эндометрия. В то же время это быстро обновляющиеся ткани, которые под влиянием половых гормонов достаточно легко подвергаются ремоделированию. Эстрогены, обеспечивая процессы пролиферации эндометрия, одновременно индуцируют синтез рецепторов прогестерона. При этом трансформация гормональных импульсов в структурные изменения происходит благодаря наличию в клетках эндометрия эстрогеновых рецепторов.

У женщин, страдающих бесплодием на фоне ХЭ, по данным литературы [11, 2, 54], снижение экспрессии рецепторов к стероидным гормонам наиболее выражено со стороны рецепторов к прогестерону, происходит это в раннюю стадию фазы секреции менструального цикла. При этом основные отклонения от нормальных показателей характерны для клеток железистого эпителия функционального слоя. В 2006 году Котилов А.Р. и др. доказали, что степень выраженности воспалительного процесса обратно пропорциональна уровню экспрессии рецепторов стероидных гормонов — эстрогеновых (ER) и

прогестероновых (PR). В целом эндометриальное воспаление мешает локальной экспрессии ER, PR и Ki-67 (маркер быстрой пролиферации), что может способствовать бесплодию независимо от других факторов и другой эндометриальной дисфункции [54].

Последующие исследования [2] показали, что экспрессия уровня ER и PR зависит от фазы менструального цикла (МЦ). Так, на ранних стадиях воспалительного процесса в строме и в железах происходит увеличение уровня экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов за счет лимфоплазмоцитарной инфильтрации эндометрия на 6–9 день МЦ. А к 19–22 дню МЦ при пролиферативных изменениях эндометрия экспрессия прогестероновых рецепторов резко снижается, в то время как уровень экспрессии эстрогеновых рецепторов остается на высоком уровне. Если в эндометрии происходят очаговые склеротические изменения, то экспрессия прогестероновых рецепторов так же резко снижается, а эстрогеновых рецепторов остается умеренно выраженной на всем протяжении МЦ.

Роль металлопротеиназ. Было доказано [52, 59], что при выкидышах, связанных с ХЭ, в слизистой оболочке матки ниже экспрессия металлопротеиназ 2, 9, ОСФК-бета, желатиназ, важных для эффективной имплантации и развития беременности, и выше воздействие TIMP-1 (ингибитора металлопротеиназ) и EGFR (рецептора эпидермального фактора роста). Это подтверждает патогенетическую связь между дисбалансом ростовых факторов, эндопротеаз и их ингибиторов и указывает на активное участие эндопротеаз в воспалительных, репаративных процессах и remodelировании тканей. Есть мнение [52], характеризующее эти процессы как причину remodelирования слизистой матки с прогрессивным коллагеногенезом и атрофией железистого аппарата, что наряду с сохранением возбудителя может быть одним из факторов, предрасполагающих к выкидышу.

Нарушения гемодинамики. По данным литературы [30], в 73% случаев у пациенток с ХЭ и нарушением репродуктивной функции выявляются нарушения гемодинамики в сосудах матки и в сосудистом бассейне малого таза. Это проявляется дефицитом капиллярных сетей, что восполняется извилистостью сосудов, и, как следствие, повышением сопротивления кровотоку. Далее происходит фиброзирование стромы со склерозом стенок спиральных артерий и формирование большого количества сосудов капиллярного типа.

Клинически и инструментально — это констатируется как гипоплазия эндометрия в период «окна имплантации» со снижением показателей гемодинамики в сосудах матки [25].

Известно [30], что нарушение микроциркуляции в эндометрии приводит к ишемии и гипоксии ткани. А активированные макрофаги в очаге воспаления являются источником активных форм кислорода и перекиси водорода и запускают процесс перекисного окисления липидов и повреждение клеточных мембран.

Системный ангиогенез у больных с ХЭ характеризуется дисбалансом между содержанием про- и ангиогенных факторов роста за счет увеличения содержания СЭФР-А (сосудисто-эндотелиального фактора роста-А) в 2,7 раза и снижения уровня рСЭФР Р-2 (тип растворимого рецептора к СЭФР-А) в 10 раз по сравнению с нормой, что приводит к повышению проангиогенной активности в сыворотке крови. На локальном уровне отмечено увеличение содержания СЭФР-А в 3,5 раз;

рСЭФР Р-1 в 2,8 раз и рСЭФР Р-2 в 2,7 раз по сравнению с нормой, что свидетельствует о повышении в цервикальной слизи содержания активаторов и ингибиторов ангиогенеза [30].

Содержание гликоделина. Эндометриальные белки и клетки, их продуцирующие, которые входят в состав эндометриального секрета, также играют особую роль в репродуктивном процессе [38, 1]. В настоящее время известно более 30 эндометриальных белков, влияющих на имплантацию и раннее развитие эмбриона/плода. Наиболее изученный из них — гликоделин (АМГФ), вырабатываемый эпителиоцитами маточных желез. Он является маркером секреторной трансформации эндометрия, показателем функциональной активности эндометриальных желез, обладает мощной иммуносупрессорной активностью, чем обеспечивает локальное подавление иммунного ответа матери на развивающийся эмбрион [22, 1]. АМГФ также способствует увеличению продукции ИЛ-6 эпителием эндометрия, что оказывает положительное влияние на развитие беременности [22]. В связи с этим, гликоделин, как основной секреторный белок репродуктивной системы, может быть маркером восстановления морфофункционального состояния эндометрия после потерь беременностей по типу неразвивающейся беременности и самопроизвольного аборта на фоне ХЭ и недостаточности лютеиновой фазы.

Несмотря на большое количество наблюдений, касающихся содержания гликоделина у женщин с ХЭ, до сих пор остается неизученным уровень АМГФ и его динамика на фоне комплексного лечения ХЭ с использованием иммуномодуляторов у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе.

Клиника

Клиническая картина ХЭ достаточно разнообразна и часто стерта. Типичные клинические симптомы отсутствуют [32]. ХЭ проявляется в виде нарушений МЦ (менометроррагии и ациклические кровотечения) [21, 32, 9, 5, 15], синдрома хронических тазовых болей [32, 5], бесплодия и невынашивания беременности [32], хронических белей, диспареунии, альгодисменореи [5]. Есть работа, доказывающая связь ХЭ с преждевременными родами [51]. Все это существенно снижает качество жизни пациенток [5]. В то же время показано [50], что ХЭ протекает бессимптомно чаще, чем мы можем это ожидать.

Показано [2], что ХЭ часто ассоциирован с другими патологическими состояниями гениталий. Так нарушения МЦ на фоне ХЭ выявляются в 84% случаев, фоновые заболевания эндометрия — в 34%, заболевания шейки матки — в 24%. Есть данные [2] о том, что вероятность повторения угрозы прерывания беременности раннего срока у женщин с привычным невынашиванием беременности на фоне ХЭ составляет 15–24%.

Методы диагностики

Диагностика ХЭ является комплексной и основана на анализе клинических симптомов, данных анамнеза, эхографической картины, морфологического исследования эндометрия и оценке иммунологического статуса.

Морфологическое исследование эндометрия является «золотым стандартом» [5, 12] диагностики ХЭ. Материал для исследования рекомендуют получать в среднюю и позднюю фазу пролиферации, т.е. на 7–10-й день МЦ, путем

пайпель-биопсии или прицельной биопсии в момент выполнения гистероскопии. Штрих-биопсия эндометрия, получаемая при аспирации содержимого полости матки с помощью специальных канюлей, в последнее время приобретает большую диагностическую ценность в связи с возможностью ее использования в амбулаторных условиях и высокой (85–97%) диагностической точностью [5].

В последние годы общепринятыми критериями морфологической диагностики ХЭ являются [21, 13, 5]:

1. Воспалительные инфильтраты, состоящие преимущественно из лимфоидных элементов и расположенные чаще вокруг желез и кровеносных сосудов, реже диффузно. Очаговые инфильтраты имеют вид «лимфоидных фолликулов» и располагаются не только в базальном, но и во всех отделах функционального слоя. В состав их входят также лейкоциты и гистиоциты;

2. Наличие плазматических клеток. Последние данные [36, 50] показывают, что выявление маркера ХЭ — плазматических клеток при иммунологическом исследовании с использованием Sindcan-1 можно проводить как в пролиферативную фазу, так и в секреторную фазу, т.к. проявления похожи в оба периода. Причем инфильтрация стромы и морфологические изменения более выражены при ХЭ с выраженной симптоматикой, чем при бессимптомном течении;

3. Очаговый фиброз стромы, возникающий при длительном течении хронического воспаления, иногда захватывающий обширные участки;

4. Склеротические изменения стенок спиральных артерий эндометрия, появляющиеся при наиболее длительном и упорном течении заболевания и выраженной клинической симптоматике.

Кроме того, в последнее время можно говорить о пятом критерии — обнаружение эозинофилов в биоптате эндометрия [34], поскольку множество состояний может мимикрировать или мешать обнаружению плазматических клеток, включая плазмоцитоидные клетки стромы и прецедуальные изменения стромальных клеток. Эозинофилы легко идентифицируются рутинными гематоксилин-эозиновыми мазками по характерным эозинофильным гранулам в отличие от плазматических клеток, которые нуждаются в иммуногистохимическом подтверждении.

Наличие только одного или двух из вышеперечисленных критериев вызывает у морфологов сомнение в постановке диагноза [33]. При обильных эндометриальных плазматических инфильтратах, которые в редких случаях сопровождают ХЭ, надо исключать лимфому матки и лимфома-подобные поражения женских половых органов [45].

В целом морфологическое подтверждение в виде всех вышеописанных признаков ХЭ отмечают у 11,9% женщин, лимфолейкоцитарная инфильтрация стромы эндометрия встречается у 54,6%, фиброз стромы у 34,5% обследованных [33]. Данные о частоте обнаружения только плазматических клеток в литературе отсутствуют.

Эхографическое исследование с целью диагностики ХЭ проводят на 5–7-й и 17–21-й день МЦ, используя критерии, которые были разработаны В.Н. Демидовым (1993 г.). Чувствительность данного метода диагностики при ХЭ может достигать 88%, специфичность — 92%. [5].

По данным некоторых авторов [13], у каждой второй больной отмечается

несколько из классических признаков. Данные о частоте встречаемости каждого из признаков в литературе отсутствуют.

Современные методики с использованием цветового доплеровского картирования позволяют определить дефицит кровенаполнения, повышение сосудистого тонуса, нарушение капиллярного кровотока, затруднение венозного оттока. Причем оценка субэндометриального кровотока возможна как в базальных, так и в спиральных артериях [30, 1]. Для более углубленного анализа возможно проведение тетраполярной и монополярной реографии [29].

Гистероскопия также широко используется в диагностике ХЭ. Считается, что тотальный кюретаж в условиях ХЭ, как правило, приводит к обострению воспалительного процесса или формированию синдрома Ашермана, поэтому рекомендуется гистероскопия с прицельной биопсией и гистологическим исследованием биоптата.

Оптимальными сроками проведения процедуры считается средняя стадия фазы пролиферации (7–11-й день МЦ). Чувствительность и специфичность гистероскопии в диагностике ХЭ по данным Дубницкой Л.В. и Назаренко Т.А. [5] достигает 55% и 92–95% соответственно. По данным Polisseni F. et al. [57], в определении ХЭ с 95% доверительным интервалом, метод гистероскопии чувствителен в 16,7% (диапазон 0,9–63,5%), специфичен в 93,2% (диапазон 80,3–98,2%), положительная прогностическая ценность 89,1% (65,6–95,9%).

Кулаков В.И. и Шуршалина А.В. [11] считают, что по макроскопическим признакам точная идентификация ХЭ возможна только в 32,9% случаев. При этом, наиболее частыми гистероскопическими признаками воспалительного процесса в эндометрии, по мнению ряда авторов [11, 5], являются: неравномерная толщина эндометрия (31%), полиповидные нарастания (31,2%), неравномерная окраска (22%), гиперемия слизистой оболочки (12,8%), точечные кровоизлияния (8%), очаговая гипертрофия слизистой оболочки (8%), симптом «клубники» — единичные или множественные очаги гиперемии слизистой оболочки тела матки со светлым точечным центром. Чаще всего при ХЭ, как отмечает Cicinelli E. et al. (2005), встречается сочетание отека, гиперемии и микрополипов эндометрия.

Рассматривая эндоскопические особенности хронического воспалительного процесса в эндометрии, целесообразно выделять 2 варианта ХЭ: гиперпластический и гипопластический [19]. Гиперпластический вариант ХЭ при панорамной гистероскопии характеризуется участками утолщенной слизистой оболочки на фоне неизмененного эндометрия. Гипопластический вариант ХЭ (в 61,5% это диффузная форма) характеризуется бледным, тусклым, неравномерной толщины эндометрием [19].

В то же время роль гистероскопии в диагностике бесплодия подвергается обсуждениям [37]. Есть исследования, доказывающие, что гистероскопия не является полезной для скрининга ХЭ у бесплодных женщин [56].

Исследование системного и местного иммунитета [33] используется для подтверждения диагноза ХЭ при сомнительном гистологическом заключении (наличии только лимфолейкоцитарной инфильтрации и фиброза стромы) и для подтверждения аутоиммунного процесса. Определяется местное увеличение количества лимфоцитов, экспрессирующих CD16++ CD56+++ и системный иммунитет (снижение CD8+CD16+, повышение иммунорегуляторного индекса,

увеличение содержания в сыворотке ЦИКн (низкомолекулярных циркулирующих иммунных комплексов), высокая продукция ИЛ-2, ФНО- α и ИНФ- γ). Это позволяет в дальнейшем обоснованно назначать иммунокорректирующую терапию.

Определение альфа-2-микроглобулина (АМГФ или гликоделин), который, как было указано выше, рассматривают как показатель функциональной активности маточных желез, в последнее время достаточно часто используют в диагностике ХЭ [38, 1]. Гликоделин в менструальной крови определяется на 2–3 день менструального цикла методом «сэндвич» — иммуноферментного анализа. При имевшем место прерывании беременности оценку уровня АМГФ рекомендуют проводить не ранее, чем через 3–4 МЦ. Норма АМГФ в менструальных выделениях составляет, по данным Серовой О.Ф. и др. [22], $39287,2 \pm 1480,6$ нг/мл, а по данным Балханова Ю.С. [1] — 33565 ± 878 нг/мл при референтном значении 16000–64000 нг/мл [1]. Показано [1], что уровни гликоделина достоверно ниже у пациенток с невынашиванием беременности и зависят от типа прерывания беременности: при неразвивающейся беременности — 15243 ± 740 нг/мл, при самопроизвольном аборте — 18338 ± 462 нг/мл. Кроме этого, установлено [1], что при невынашивании беременности на фоне ХЭ уровень гликоделина в среднем 13230 ± 1209 нг/мл, а при невынашивании на фоне недостаточности лютеиновой фазы — 12073 ± 847 нг/мл. Также уровень гликоделина достоверно ниже при ХЭ на фоне микст-инфекции по сравнению с моноинфекцией.

Все это требует соответствующего лечения для сохранения последующей беременности.

Иммуно-гистохимическое исследование позволяет обнаружить усиление апоптоза, преимущественно в железистом и покровном эпителии функционального слоя эндометрия, в сочетании с высокой пролиферацией эпителия желез (экспрессия Ki-67 и EGF — эпидермального фактора роста), что доказывает наличие аутоиммунного компонента при неспецифическом ХЭ. По данным исследований ряда авторов [26], при ХЭ в строме эндометрия увеличивается плотность сосудов капиллярного типа с тонкими базальными мембранами, содержащими коллаген IV типа. Развитие склероза стромы эндометрия с накоплением интерстициальных коллагенов проявляется в экспрессии коллагена III и IV типов и сочетается с высокой экспрессией провоспалительного цитокина TNF α макрофагами.

Магнитно-резонансная томография (МРТ). Специфичность и чувствительность методики МРТ с применением контраста [55] составляют 75,3 и 95,9% соответственно. При МРТ-сканировании гипертрофические и атрофические формы ХЭ имеют весьма специфические МРТ-признаки и проявляются изменениями не только функционального слоя эндометрия и переходной зоны, но и собственно миометрия. Все это позволяет оценить степень вовлечения маточной стенки в воспалительный процесс и провести дифференциальный диагноз с другими патологическими состояниями женской генитальной сферы.

На основании клинических, гистохимических, гормональных, иммуноферментных исследований и уровня гликоделина можно выделить несколько состояний эндометрия при неразвивающейся беременности и самопроизвольном аборте [1]: недостаточность лютеиновой фазы с умеренным снижением гликоделина; ХЭ с умеренным снижением гликоделина; ХЭ с

формированием плацентарного полипа с персистенцией трофобласта, экспрессия сосудисто-эндотелиального фактора роста и низкий уровень гликоделина.

Таким образом, все предложенные методы имеют и достоинства и недостатки и, возможно, требуют дальнейшего усовершенствования.

Лечение

В первых источниках [35] упоминалось о лечении ХЭ с помощью аппликаций карболовой кислоты на дно матки, что вело не только к устранению воспалительного процесса, но и к нормализации менструального цикла. Время внесло существенные коррективы в лечебные стратегии, и теперь восстановление структуры и функции эндометрия — длительный процесс, в котором можно выделить два этапа.

На первом этапе необходимо элиминировать повреждающий агент или, в случае вирусной инвазии, снизить его активность, с этой целью используют этиотропные препараты с учетом чувствительности выявленной микрофлоры. При этом наиболее рациональными сегодня считаются [35] сочетание фторхинолонов, цефалоспоринов III поколения, тетрациклинов с нитроимидазолами. При выявлении хламидий в лечении используется макролиды. При неспецифическом ХЭ применяют фторхинолоны в сочетании с нитроимидазолами. При герпетическом эндометрите назначают современные аналоги нуклеозидов [13, 5].

В настоящее время не проведены рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) в поддержку целесообразности применения оральных форм цефалоспоринов, так как тканевые концентрации этих антибиотиков, вероятно, ниже при их пероральном применении [35].

Если же этиологический фактор при использовании рутинных методов исследования не выявлен (как уже говорилось выше, это примерно 70% случаев ХЭ), то проводится эмпирическая антимикробная терапия в виде комбинаций различных групп антибиотиков и нитроимидазолов согласно утвержденным клиническим рекомендациям [5].

В то же время есть наблюдения по использованию НПВС (как замены противомикробных и гормональных препаратов) для устранения воспалительного процесса и восстановления функции атрофического эндометрия у женщин с отсутствием возбудителя [60].

Несмотря на большое количество современных эффективных средств антимикробной терапии, элиминация возбудителя ХЭ является лишь первым этапом лечения, так как не позволяет добиться восстановления функциональной активности эндометрия. Учитывая патогенез заболевания, требуется применение средств, воздействующих на все его звенья.

Второй этап лечения ХЭ направлен на восстановление морфофункционального потенциала ткани и устранение последствий вторичных повреждений: коррекция иммунного статуса, метаболических нарушений и последствий ацидоза, стимуляция регенераторных процессов, восстановление гемодинамики и активности рецепторного аппарата эндометрия.

Коррекция иммунного статуса. Установлено [6], что при персистенции инфекции в организме особое значение имеет применение индукторов интерфероногенеза. Это способствует противомикробной защите, а также

сдерживает развитие клинических форм некоторых вирусных инфекций. Так как есть доказательства связи индукторов интерфероногенеза с иммунной системой [6], становится понятно применение этих препаратов для стимуляции иммунного ответа. Так, на основании данных изучения иммунного и интерферонового статуса пациенток с ХЭ коррекцию иммунных нарушений проводят с помощью многих препаратов: галавит [13, 24], иммуномакс, полиоксидоний, ликопид [19, 31].

Есть мнение [19], что комплексная терапия, включающая такие иммуностимулирующие препараты, как ликопид и полиоксидоний, у женщин с неспецифическим ХЭ способствует восстановлению чувствительности эндометрия к гормональной регуляции, снижению субпопуляций лимфоцитов в эндометрии (CD16+ и CD56+ NK-, В-клеток, и лимфоцитов, экспрессирующих HLA-DR+), что указывает на угасание топического хронического воспалительного процесса.

Метаболическая терапия направлена на усиление тканевого обмена и устранение последствий гипоксии, при этом могут быть использованы различные метаболические препараты: актовегин, витамин Е, аскорбиновая кислота, метионин, глутаминовая кислота, системная энзимотерапия [19, 13]. Рекомендуется использование протеолитических ферментов, например, лонгидазы, с целью улучшить проникновение в ткани других лекарственных веществ [20].

Доказана целесообразность применения оральных контрацептивов [9] и комбинации эстрогенов, идентичных натуральным, в сочетании с гестагенами в течение двух менструальных циклов с целью восстановления структурных и функциональных возможностей эндометрия.

Проводятся исследования по возможности нетрадиционных путей введения медикаментозных препаратов в очаг поражения при ХЭ.

Установлено [26], что включение физических факторов в алгоритмы реабилитации после гинекологических операций и в комплексное лечение ХЭ оказывает позитивное влияние на состояние рецепторного аппарата эндометрия и маточную гемодинамику, а также повышает частоту наступления и вынашивания беременности. При ХЭ широко используют электроимпульсную и магнитотерапию, которые оказывают анальгетический, вазопротективный, трофотропный эффекты.

Из электроимпульсной терапии в основном используются полостные методики. Они дают комфортные ощущения во время процедуры, низкий «эффект привыкания» при высокой терапевтической эффективности, достигающей 83% при лечении морфологически верифицированного ХЭ [29]. Обладая вазотропным действием, импульсная электротерапия дает возможность устранить нарушения гемодинамики на уровне мелких сосудов и улучшить тканевой обмен в исследуемой области. Исследования [26, 29] также подтвердили эффективность и безопасность использования интерференционных токов у пациенток с ХЭ в сочетании с миомой матки и наружным генитальным эндометриозом. Перспективным является использование аппарата КАП-ЭЛМ-01 «Андро-Гин», позволяющего получить электроимпульсное воздействие в широком диапазоне [21], что обуславливает широкую терапевтическую эффективность.

Есть работы [29], доказывающие эффективность применения «бегущего» магнитного поля у женщин с бесплодием на фоне ХЭ. Причем показано, что эффективность его наиболее высокая при ХЭ с преобладанием экссудативно-пролиферативных изменений в эндометрии.

Электротерапия [26] способствует ослаблению или устранению клинических проявлений заболевания, что коррелирует с положительной эхографической динамикой состояния эндометрия. Морфологическое исследование аспирата эндометрия у тех же пациенток после проведенной терапии продемонстрировало резкое уменьшение, вплоть до полного исчезновения, признаков хронического воспаления у большинства больных. После комплексной терапии при ИГХ-исследовании исчезали воспалительные инфильтраты, не выявлялись плазматические клетки. В отдельных случаях в строме эндометрия сохраняются лишь рассеянная инфильтрация единичными лимфоцитами и макрофагами, достоверно снижается экспрессия провоспалительных цитокинов, значительно снижается пролиферативная активность железистого и покровного эпителия и апоптоз в этих же структурах. Снижается активность ангиогенеза, уменьшается площадь склеротических изменений. [26]. По данным этих авторов частота наступления беременности при использовании импульсной электротерапии составила в среднем 37% обследуемых, в том числе в естественных циклах — 44%, при ЭКО — 32%.

При использовании терапии интерференционными токами [30] у пациенток с ХЭ, сопутствующими миомой матки и наружным генитальным эндометриозом исследования не выявили прогрессирования болевого синдрома, изменения среднего размера миоматозных узлов, частоты визуализации кровотока и динамики индексов скоростей кровотока в миоматозных узлах. В то же время [30], отмечено улучшение гемоциркуляции в сосудистом бассейне малого таза без эффекта гиперемизации, позитивная динамика ангиогенных факторов без повышения активаторов ангиогенеза на локальном уровне (снижение концентрации СЭФР-А на 16% в цервикальной слизи).

Другие исследователи [28] предлагают в программе лечения ХЭ низкочастотный ультразвук (НчУЗ) и введение с его помощью лекарственного вещества полудан, чем достигается качественная санация очага инфекции, детоксикация и импрегнация лекарственного вещества вглубь биотканей.

Существуют данные [7, 15] о применении внутриматочной озонолазерной терапии. Также проводится внутриматочная лазеротерапия — облучение эндометрии с помощью излучения He-Ne-лазера. Доказано [7], что при этом курсовая доза используемого антибиотика была в среднем в 2 раза меньше общепринятой. Другой вариант [15]: внутриматочный способ введения озонированного физиологического раствора, который обеспечивает бактерицидное действие, не оказывая повреждающего влияния на слизистую оболочку.

Несмотря на широкое применение методов физиотерапии в лечении ХЭ, остается не до конца изученным вопрос о состоянии локального иммунитета на уровне эндометрия как при непосредственном влиянии преформированного фактора, так и в период последствий.

Планирование беременности у женщин с ХЭ в анамнезе

Дубницкая Л.В. и Назаренко Т.А. [5] предложили критерии эффективности проведенной терапии ХЭ, а именно купирование клинических проявлений заболевания; восстановление УЗ-картины эндометрия в динамике МЦ; восстановление морфологической структуры эндометрия (аспирационную биопсию

с целью контрольного гистологического исследования рекомендуется проводить через 1,5–2 месяца после окончания лечения на 8–10й день цикла).

Балханов Ю.С. [1] рекомендует женщинам с невынашиванием беременности в анамнезе определять функциональную активность эндометрия по содержанию гликоделина в менструальной крови до и после проведенной прегравидарной подготовки для оценки эффективности лечения и снижения частоты повторных потерь беременности. Таким образом, по мнению Балханова Ю.С. [1], беременность можно планировать при толщине эндометрия 10 ± 2 мм, при уровне прогестерона в сыворотке крови не менее 31,2 нм/мл на 19–22 дни МЦ; при уровне гликоделина в менструальной крови не ниже 16000 нг/мл.

Критериями эффективности терапии физическими факторами следует считать [30]: динамическое доплерометрическое исследование сосудов матки с ЦДК во II фазе МЦ с оценкой симметричности васкуляризации миометрия, частоты визуализации базальных и спиральных артерий, скоростей кровотока в маточных артериях, углонезависимых индексов PI, RI, S/D для всех калибров маточных сосудов; определением ангиогенных маркеров (СЭФР-А, рСЭФР Р-1, рСЭФР Р-2) и их соотношений (рСЭФР Р-1/СЭФР-А и рСЭФР Р-2/СЭФР-А) в сыворотке крови и в цервикальной слизи до лечения, через 1 и 2 месяца после терапии в идентичные дни I фазы МЦ. Планирование беременности, в том числе и в результате использования программы ЭКО и ПЭ, у пациенток с ХЭ рекомендовано через 2 месяца после проведения курса импульсной электротерапии.

Результаты лечения ХЭ

В отличие от женщин с не леченным ХЭ, частота повторного прерывания беременности у которых составляет 15–24 % [2], комплексное двухэтапное лечение значительно повышает шансы на благоприятный исход. Так, доказано [17], что после проведения комплексной патогенетической терапии патологии эндометрия у женщин с бесплодием в течение года беременность наступила в 24,1 % случаев. При этом отмечают [48], что у женщин с ХЭ после успешного лечения антибиотиками нет никакого различия в течении последующей беременности, полученной как в естественном цикле или при ЭКО. Использование физических методов лечения у пациенток с ХЭ приводит к клиническому улучшению [24] (сокращение в 6 раз числа больных с перименструальными выделениями, ликвидация болевых ощущений у 84%, позитивная динамика эхографических параметров). У пациенток с ХЭ, которые прошли курс лечения с использованием импульсной электротерапии позитивные эхографические изменения эндометрия отмечаются в 93% случаев, восстановление репродуктивной функции у 52% больных [29]. У женщин с ХЭ, в комплекс лечения которых была включена магнитотерапия, частота восстановления репродуктивной функции составила 52,5% [28]. При использовании комбинированного лечения полиаденилуредиловой кислотой в сочетании с низкочастотным ультразвуком [27] наблюдается на 25% чаще восстановление нормальной эхоструктуры эндометрия и размеров полости матки через 3 месяца после лечения. У женщин на фоне ХЭ, в комплекс лечения которых была включена озонолазерная терапия, частота наступления беременности была выше на 14,5% [7].

Заключение

Таким образом, ХЭ и вызываемые им морфофункциональные нарушения эндометрия являются существенной причиной бесплодия и невынашивания беременности. Общепринятые в отечественной гинекологии подходы к лечению во многом соответствуют зарубежным тенденциям ведения пациенток с подобными нарушениями. Но публикации последних лет показывают большое разнообразие методов диагностики и лечения, что говорит об отсутствии до настоящего времени единого подхода к решению этого вопроса. Зачастую врач стоит перед выбором эффективности и стоимости лечения, а значит, перед исследователями до сих пор стоит задача разработки новых методов точной и быстрой диагностики в сочетании с результативной и экономичной терапией.

Список литературы

1. Балханов Ю.С. Возможности восстановления морфофункциональной способности эндометрия у женщин с невынашиванием беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь, 2009. 23 с.
2. Бойчук Н.В. Особенности предгравидарной подготовки, течение беременности и родов у женщин с привычным невынашиванием на фоне хронического эндометрита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, 2008. 25 с.
3. Вдовиченко Ю.П., Лещева Т.В. Использование сочетанной терапии для лечения хронического эндометрита после длительного нахождения внутриматочных контрацептивов // Репродуктивное здоровье женщины. 2005. №4 (24). С. 147–148.
4. Демидова Е.М. и др. Роль эндометрия в генезе невынашивания // Акушерство и гинекология. 2005. № 6. С. 11–13.
5. Дубницкая Л.В., Назаренко Т.А. Хронический эндометрит: возможности диагностики и лечения // Репродуктивное здоровье женщины. 2007. Т. 9. № 6. С. 7–10.
6. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. 368 с.
7. Зуев В.М., Джигладзе Т.А., Гогоберидзе Т.И., Зайцев В.Я. Внутриматочная озонлазерная терапия хронических эндометритов // Материалы 4й конференции ассоциации российских озонотерапевтов // Озон в биологии и медицине. 2001. № 1. С. 7–10.
8. Илизарова Н.А. Привычное невынашивание беременности: патоморфологический анализ эндометрия, клинические особенности и обоснование стратегии терапии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск, 2009. 29 с.
9. Ищенко Л.С. Клинико-морфологические аспекты и пути оптимизации терапии хронического эндометрита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск, 2007. 25 с.
10. Корсак В.С., Забелкина О.В., и др. Исследование эндометрия у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием на этапе подготовки к ЭКО // Проблемы репродукции. 2005. № 2. С. 39–42.
11. Котиков А.Р., Али-Риза А.Э., и др. Экспрессия рецепторов эндометрия к эстрогенам и прогестерону при бесплодии, обусловленном хроническим эндометритом // Проблемы репродукции. 2006. № 2. С. 7–10.
12. Краснопольский В.И. и др. Лечение хронического эндометрита в

предгравидарной подготовке женщин с невынашиванием беременности. // Пособие для врачей. М., 2007. С. 25.

13. Кулаков В.И., Шуршалина А.В. Хронический эндометрит. // Гинекология. 2005. Т. 7. № 5. С. 7–10.

14. Национальное руководство «Гинекология» / Кулаков В.И. [и др]. Москва, 2009.

15. Лузин А.А. Оптимизация врачебной тактики у женщин с аномальными маточными кровотечениями, ассоциированными с хроническим эндометритом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Омск, 2009. 23 с.

16. Макаров О.В. и др. Изменения показателей иммунитета у пациенток в невынашивании беременности инфекционного генеза в I триместре. // Российский вестник акушера-гинеколога. 2008. № 6. С. 29–32.

17. Маматиева М.А. Оценка метаболического резерва фагоцитов и антиоксидантной активности крови при привычном невынашивании беременности в I триместре: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2009. 28 с.

18. Михайлова Ю.В. Клиническое значение цитокинового профиля и способы его медикаментозной коррекции у женщин с несостоявшимся выкидышем: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2007. 23 с.

19. Михнина Е.А. Морфофункциональное состояние эндометрия у женщин с бесплодием и невынашиванием беременности: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Санкт-Петербург, 2009. 40 с.

20. Назаренко Т.А., Дубницкая Л.В. Возможности энзимотерапии хронических эндометритов у пациенток репродуктивного возраста // Проблемы репродукции. 2007. № 6. С. 25–28.

21. Подзолкова Н.М., Бархина Т.Г., и др. Роль панорамной и микрогистероскопии в диагностике хронического эндометрита // Российский вестник акушера-гинеколога. 2004. № 6. С. 41–45.

22. Радзинский В.Е. и др. Провоспалительные цитокины и их роль в генезе привычного невынашивания беременности // Гинекология. 2004. Том 06. № 6.

23. Серов В.Н., Коган Е.А., Силантьева Е.С., Шуршалина А.В., Ежова Л.С., Дебольская А.И. Комплексное лечение хронического эндометрита: клинико-морфологическое обоснование использования физиотерапии // Акушерство и гинекология. 2006. № 3. С. 46–50.

24. Серова О.Ф., Зароченцева Н.В., Капустина М.В. Лечение пациенток с хроническим эндометритом перед проведением экстракорпорального оплодотворения // Российский вестник акушера-гинеколога. 2008. № 5. С. 80–82.

25. Сидельникова В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием. М.: МЕДпресс-информ, 2010. 224 с.

26. Силантьева Е.С. Физические методы структурно-функционального ремоделирования эндометрия у женщин с нарушением репродуктивной функции: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 2008. 48 с.

27. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. Москва: МИА, 2003.

28. Спирина Ю.В. Комбинированная терапия хронического эндометрита у женщин с бесплодием и невынашиванием беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2009. 24 с.

29. Шагербиева Э.А. Применение бегущего магнитного поля при подготовке к

беременности пациенток с хроническим эндометритом и нарушением репродуктивной функции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2008. 25 с.

30. Шишканова О.Л. Оптимизация тактики лечения хронического эндометрита у пациенток с нарушением репродуктивной функции с использованием импульсной электротерапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2008. 25 с.

31. Шуршалина А.В., Ежова Л.С., Силантьева Е.С. Патогенетические подходы к терапии хронического эндометрита // Акушерство и гинекология. 2004. № 6. С. 54–56.

32. Шуршалина А.В., Дубницкая Л.В. Иммуномодулирующая терапия в программе реабилитации пациенток с хроническим эндометритом // Российский вестник акушера-гинеколога. 2006. № 1. С. 7–10.

33. Эллиниди В.Н., и др. Современные возможности диагностики хронического эндометрита // Журнал акушерства и женских болезней. 2003. Т. LII. Выпуск 3. С. 64–68.

34. Adgeboeva P.A., Pey Y., McLarty J. Relationship between eosinophils and chronic endometritis // Hum Pathol. 2010. Vol. 41. P. 33–37.

35. Atthill L. Clinical lecture on the treatment of chronic endometritis // The British medical Journal. 1878. June. P. 779–780.

36. Bayer-Gardner I.B., Korourian S. Plasma cells in chronic endometritis are easily identified when stained with Syndecan-1 // Modern Pathologi. 2001. Vol. 14. P. 877–879.

37. Bettocchi S., Achillarre M.T., Ceci O., Luigi S. Fertility-enhancing hysteroscopy surgery // Semin Reprod Med. 2011. Vol. 29. P. 75–82.

38. Bolton A.E., Clough K.J., Stoker R.J., Pockley A.G. Identification of placental protein 14 as an immunosuppressive factor in human reproduction // Lancet. 1987. P. 593–595.

39. Buckley C.H., Fox H. Biopsy pathology of the endometrium. Arnold, 2002.

40. Cicinelli E., Resta L. et al. Detection of chronic endometritis at fluid hysteroscopy // J Minim Invasive Gynecol. 2005. Vol. 12. P. 514–518.

41. Cicinelli E., De Ziegler D., et al. Poor reliability of vaginal and endocervical cultures for evaluating microbiology of endometrial cavity in women with chronic endometritis // Gynecol. Obstet. Invest. 2009. Vol. 68 (2). P. 108–115.

42. Eckert L.O., Hawes S.E. Endometritis: The clinical-pathologic syndrome. Am J Obstet Gynecol 2002. 186(4). 690–695 p.

43. Ekanem IA, Ekanem AD. Endometrial pathology associated with infertility among Nigerian women // Niger Postgrad Med J. 2006. Vol. 13. P. 344–347.

44. Fatemi H.M., Popovic-Todorovic B., et al. In vitro fertilization pregnancy in a patient with proven chronic endometritis // Fertil Steril. 2009. Apr. P. 9–11.

45. Gaillot L., Allias F., Dubernard G., Berger F., Devouassoux-Shisheboran M. Lymphoma-like lesions of the endometrium // Ann Pathol. 2008. Vol. 28. P. 504–507.

46. Glukhova E.V., Chercasov S.V., Sgibnev A.V., Bukharin O.V. Characteristics of microecological disturbances during endometritis // Zh Microbiol Epidemiol Immunobiol. 2009. № 4. P. 93–96.

47. Haggerty C.L., Totten P.A. et al. Failure of cefoxitin and doxycycline to eradicate endometrial Mycoplasma genitalium and the consequence for clinical cure of pelvic inflammatory disease // Sex Transm Infect. 2008. Vol. 84. P. 338–342.

48. Johnston-MacAnanny E.B., Hartnett J. et al. Chronic endometritis is a frequent

finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization // *Fertil Steril* 2010. Vol. 93. P. 437–441.

49. Kitaya R., Yasuo T. Aberrant expression of selectin E, CXCL1, and CXCL13 in chronic endometritis // *Mod Pathol*. 2010. Vol 23. P. 1136–1146.

50. Kitaya R., Yasuo T. Immunohistochemical and clinicopathological characterization of chronic endometritis // *Am J Reprod Immunol*. 2011. Vol. 66. P. 405–410.

51. Knudston E.J., Shellhaas C. et al. The association of chronic endometritis with preterm birth // *Am J Obstet Gynecol*. 2007. Apr. P. 1–4.

52. Kovalenko V.L., Kazachkov E.L. et al. The characteristics of the epithelium and endometrial extracellular matrix in miscarriage during early pregnancy associated with chronic endometritis // *Arkh Patol*. 2009. Vol. 71. P. 40–43.

53. Matteo M., Cicinelli E. et al. Abnormal pattern of lymphocyte subpopulation in the endometrium of infertile women with chronic endometritis // *Am J Reprod Immunol*. 2009. Vol. 61. P. 322–329.

54. Mishra K., Wadhwa N. et al. ER, PR and Ki-67 expression status in granulomatous and chronic non-specific endometritis // *J Obstet Gynaecol Res*. 2008. Vol. 34. P. 371–378.

55. Panov V.O., Kulabukhova E.A. et al. Magnetic resonance imaging in the differential diagnosis of chronic endometritis: capacities and methodic features // *Vestn Rentgenol Radiol*. 2006. Vol. 3. P. 38–46.

56. Polisseni F., Bambirra E.A., Camargos A.F. Detection of chronic endometritis by diagnostic hysteroscopy in asymptomatic infertile patients // *Gynecol. Obstet. Invest*. 2003. Vol. 55. P. 205–210.

57. Pitsos M., Skurnick J., Heller D. Association of pathologic diagnoses with clinical findings in chronic endometritis // *J Reprod Med*. 2009. Vol. 54. P. 373–377.

58. Ross J., Stewart R. Руководство по острым воспалительным заболеваниям органов малого таза // *Медицинские аспекты здоровья женщины*. 2009 №4 (21).

59. Smith M., Hagerty K.A., Skipper B., Bocklage T. Chronic endometritis: a combined histopathologic and clinical review of cases from 2002 to 2007 // *Int J Gynecol Pathol*. 2010. Vol. 29. P. 44–50.

60. Trautmann G.M., Kip K.E. et al. Do short-term markers of treatment efficacy predict long-term sequelae of pelvic inflammatory disease? // *Am J Obstet Gynecol* 2008. P. 1–7.

Сведения об авторах

Плясунова Марина Петровна — заочный аспирант кафедры акушерства и гинекологии ИПО КГМА, врач акушер-гинеколог КОГБУЗ «Северная городская клиническая больница». E-mail: 89226680205@rambler.ru;

Хлыбова Светлана Вячеславовна — д.м.н., заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ИПО КГМА. E-mail: svekhlybova@yandex.ru.