

УДК 618.14-002-036.12

**ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ КАК ПРИЧИНА НАРУШЕНИЙ  
РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН***Ю. А. Лызикова***Гомельский государственный медицинский университет**

В обзоре изложена основная роль хронического эндометрита в генезе нарушений репродуктивной функции женщин. Выявлены этиологические факторы риска развития и пусковой механизм хронических воспалительных процессов в эндометрии, особенности патогенеза и клиники хронического эндометрита. Показана значимость диагностики хронических эндометритов иммуногистохимическим методом, целесообразность иммуногистохимического исследования для оценки рецепторной экспрессии и выраженности локального иммунитета в эндометрии, необходимость определения белка фертильности альфа-2-микроглобулина (АМГФ) для прогнозирования репродуктивных нарушений.

Ключевые слова: хронический эндометрит, бесплодие, рецепторная экспрессия, альфа-2-микроглобулин.

**CHRONIC ENDOMETRITIS AS A CAUSE OF DISORDERS  
OF THE FEMALE REPRODUCTIVE FUNCTION***Yu. A. Lyzikova***Gomel State Medical University**

The review deals with the main role of chronic endometritis in the genesis of disorders of the female reproductive function and reveals the etiologic risk factors for the development and starting mechanism of chronic inflammatory processes in the endometrium, features of the pathogenesis and clinical picture of chronic endometritis. The work shows the importance of diagnosis of chronic endometritis with immunohistochemical method, reasonability of immunohistochemical research for the assessment of receptor expression and expressiveness of local immunity in the endometrium, the necessity of detection of fertility alpha-2-microglobulin (AMGF) protein for prediction of reproductive disorders.

Key words: chronic endometritis, infertility, receptor expression, alpha-2-microglobulin.

**Введение**

Хронический эндометрит — клинко-морфологический синдром, при котором в результате персистирующего повреждения эндометрия инфекционным агентом возникают множественные вторичные морфо-функциональные изменения, нарушающие циклическую трансформацию и рецептивность слизистой оболочки тела матки.

Распространенность хронического эндометрита среди женского населения окончательно не изучена и колеблется, по различным данным, от 0,8 до 70 % [1]. По данным А. В. Шуршалиной, доля больных с клиническими проявлениями хронического эндометрита не превышает 3,3 %, однако частота заболевания зависит от характера нозологической патологии: так, хронический эндометрит обнаруживается в 72 % гистологических образцов биоптата эндометрия у женщин с инфекциями, передаваемыми половым путем, в 68 % — у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием [2].

Следует отметить, что 97,6 % всех случаев хронического эндометрита приходится на возрастной интервал от 26 до 35 лет, который является наиболее важным в реализации репродуктивной функции [3].

Известно, что факторами риска хронического эндометрита в современных условиях являются раннее начало половой жизни, инфицирование генитального тракта, длительное использование внутриматочной контрацепции, инвазивные вмешательства в полости матки, такие как гистероскопия, диагностические выскабливания, экстракорпоральное оплодотворение, аспирационная биопсия эндометрия, гистеросальпингография. Особую роль играют внутриматочные вмешательства, выполненные на фоне недиагностированной инфекции, что может привести к нарушению защитных барьеров генитального тракта, усугубляя течение хронического воспалительного процесса в эндометрии. Наряду с вышеперечисленными причинами отмечается возможность первичной хронизации инфекционного процесса [4].

**Цель работы**

Оценить по данным публикаций значение хронического эндометрита в генезе нарушений репродуктивной функции женщин, определить механизмы их формирования.

**Этиология.** Наиболее традиционное мнение указывает на ведущую роль в этиологии хронического эндометрита инфекционного фактора. Однако нельзя исключить гипердиагности-

ку данной патологии, так как трудно избежать попадания в пробу эндометрия содержимого эндоцервикса при трансцервикальном заборе, что приводит к ложноположительным результатам. Также вызывает интерес низкая конкордантность влагалищных микробов с внутриматочными культурами: только в 30 % случаев одни и те же виды микроорганизмов были найдены и во влагалище, и в полости матки, в то время как в 20 % случаев определенные виды бактерий были выделены лишь из эндометрия [5].

Существует мнение, что присутствие микроорганизмов в полости матки не обязательно имеет этиологическое и диагностическое значение. Некоторые авторы в своих работах указывают на то, что слизистая оболочка матки не может быть стерильна. Считается, что на эндометрий непрерывно происходит воздействие восходящей инфекции из нижних отделов полового тракта, а во время менструации осуществляется физиологическая защита эндометрия от микроорганизмов. Такая точка зрения предполагает наличие микроорганизмов в эндометрии почти у всех женщин. Однако в некоторых случаях данный механизм может оказаться недостаточным для защиты слизистой оболочки матки от патогенов, в результате чего, возможно, происходит развитие хронического воспалительного процесса в эндометрии [6].

Несомненно, большую роль в этом играют иммунные факторы. Существует предположение, что развитие воспалительного процесса зависит от состояния иммунной системы макроорганизма, а это может быть определено генетической предрасположенностью и наличием факторов риска.

По данным В. А. Колмык и соавт., у пациенток с хроническим эндометритом иммуногистохимическая методика позволила диагностировать бактериально-вирусную инфекцию. Во всех случаях были обнаружены анаэробы: *Clostridium Coccoides*, *Propionibacterium freudenreihii* и вирус простого герпеса. Таким образом, в ходе исследования определена смешанная анаэробная бактериально-вирусная этиология хронического эндометрита. Возможно, с этим связан тот факт, что почти в 70 % случаев применение рутинных методов диагностики не позволяет выявить возбудителя [7]. Некоторые клиницисты вовсе не придают значения роли инфекционных агентов в развитии заболевания, поскольку в большинстве случаев этиология хронического эндометрита остается неизвестной, и тогда его называют неспецифическим хроническим эндометритом. Именно с неспецифическим эндометритом чаще всего связывают бесплодие, невынашивание беременности и преждевременные роды.

**Патогенез.** Особенностью патогенеза хронического эндометрита является волнообраз-

ный, прогрессирующий характер патологического процесса. Хронический воспалительный процесс в эндометрии сопровождается образованием воспалительных инфильтратов, состоящих преимущественно из лимфоидных элементов, расположенных вокруг желез и кровеносных сосудов, отмечается очаговый фиброз стромы, склеротические изменения стенок спиральных артерий эндометрия. В очагах воспаления наблюдается выраженная пролиферация моноцитов, которые, достигнув экстравакуляриальных тканей, трансформируются в макрофаги. В очаге воспаления макрофаги продуцируют цитокины (IL-1, IL-2, IL-5, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ), которые активируют лимфоциты и факторы, стимулирующие клеточную пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, эндотелиоцитов, тромбоцитов, секретируют ферменты (кислые фосфатазы — гидролазы, липазы, эстеразы; нейтральные протеазы — эластазы, коллагеназы), разрушающие и изменяющие структуру экстрацеллюлярного матрикса [8].

В своем исследовании С. D. Pietro сравнил профиль экспрессии 25 генов, кодирующих белки, участвующие в воспалительной реакции во время «окна имплантации». Результаты показали, что у пациенток с хроническим эндометритом значительно изменена экспрессия генов, кодирующих провоспалительные цитокины, факторы роста и процессы апоптоза [8].

По данным Н. А. Гомболевской и соавт., хронический эндометрит может быть представлен 3 вариантами: полный симптомокомплекс, неполная форма с очаговой или рассеянной инфильтрацией стромы лимфоцитами и плазматитами, неполная форма с фиброзированием стромы эндометрия. При всех формах хронического эндометрита, по данным авторов, повышается экспрессия мРНК генов IL-1B, IL-6, IL-8, IL-12A, TNF $\alpha$ , IL-10, TLR9, LIF, VEGFA. В то же время, отмечается дисбаланс соотношения провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, поэтому авторы рекомендуют выделять индексы отношения экспрессии генов IL-1B/IL2, IL10/FoxP3, TLR 9/IL2R. Так, хронический эндометрит со склерозированием сосудов и фиброзом стромы характеризуется повышением экспрессии целого ряда маркеров, в то время как уровень других, например, FoxP3 (скурфин),  $\alpha$ -цепь рецептора IL2 остается неизменным. Чувствительность и специфичность данного метода диагностики составляет 93,3 % [9].

Важную роль в патогенезе хронического эндометрита играет эндогенная интоксикация бактериальным эндотоксином грамотрицательных микроорганизмов, который в зоне воспаления активирует генерацию активных форм кислорода и способствует развитию окислительного стресса, ведущего к гиперпродукции свобод-

ных радикалов и деструкции мембран, нарушении функции антиоксидантной защиты. В условиях прогрессирования патологического процесса нарастают явления эндотоксикоза, происходит повреждение сосудистой эпителиальной поверхности, что является одной из основных причин нарушения продукции и соотношения простаглицина и тромбоксана, приводящее к тромбозам [10].

В некоторых работах обсуждается роль эффекторов иммунной системы — рецепторов Toll-like (TLRs) в половых органах, которые поддерживают механизмы врожденной противомикробной резистентности в эндометрии, препятствуя микробной колонизации слизистой оболочки матки. Так, у человека выделено 11 типов TLRs, каждый из них отличается по специфичности к различным лигандам микробных клеток и может отвечать на широкий спектр протеинов бактерий, грибов, паразитов и вирусов [11].

Существует мнение, что врожденные иммунные реакции против патогенов в эндометрии осуществляются за счет активации TLRs 2–4 и 9 типов. Т. Hirata и соавторы показали, что уровень экспрессии этих четырех типов TLRs (2, 3, 4, 9) меняется в разные фазы менструального цикла: высокий уровень экспрессии имеет место в перименструальном периоде и низкий уровень — в перивуляторном. Возможно, повышенная экспрессия TLRs перед менструацией является защитным механизмом, и наоборот, в перивуляторном периоде низкая экспрессия TLRs может предотвратить неблагоприятный воспалительный ответ в эндометрии.

При хроническом воспалительном процессе в эндометрии нарушается образование TLRs, что приводит к недостаточной активации эффекторов иммунной системы и неэффективной защитной реакции эндометрия [11].

По данным Н. А. Гомболевской, у пациенток с хроническим эндометритом, склонных к прогрессирующему фиброзу, механизм заболевания начинается с активации TLR9. Так, у пациенток с хроническим эндометритом авторами отмечено повышение экспрессии TLR 2, TLR 9 в 2,6 и 9 раз соответственно. Возможно, противоречивость данных связана с взятием образцов эндометрия в различные дни фазы менструального цикла [9].

У пациенток с репродуктивными нарушениями и хроническим эндометритом отмечается снижение фагоцитарной активности нейтрофилов, резкое снижение уровня всех классов иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG,  $p \leq 0,001$ ) в сравнении с аналогичными показателями у здоровых женщин. Полученные результаты свидетельствуют о тяжести заболевания, высокой вероятности хронизации процесса и возможном рецидивировании. Специфические антитела играют значительную роль в нейтрализации виру-

сов на этапе проникновения их через входные ворота до фиксации на клетках-мишенях (IgG, IgM) или при первичном попадании их на эпителий слизистых (IgA). Антитела обеспечивают защиту от реинфекции. Отмечается угнетение гуморального звена иммунитета по трем классам иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) у женщин с репродуктивными нарушениями при наличии хронического эндометрита в сравнении с группой здоровых женщин и женщин без хронического эндометрита. Можно предположить, что у пациенток с хроническим воспалительным процессом в эндометрии не срабатывает защитная функция секреторного IgA, что приводит к персистенции возбудителя в эндометрии [12].

**Воздействие половых стероидов на эндометрий в норме и при хроническом воспалительном процессе.** Морфологические изменения в составных компонентах эндометрия в норме на протяжении менструального цикла проходят под воздействием эстрогенов и прогестерона. Эстрадиол — наиболее активный эстроген, связываясь с  $\alpha$ -рецепторами эстрадиола, вызывает увеличение толщины эндометриальной ткани. Кроме этого, эстрадиол обеспечивает повышение чувствительности ткани к прогестерону, индуцируя экспрессию рецепторов к прогестерону, поскольку для эффектов прогестерона необходимо предшествующее или одновременное воздействие эстрогенов на эндометрий. Эпителиальные клетки эндометрия эстрогенчувствительные, но они пролиферируют не в результате прямого действия эстрадиола. Эстрогены действуют на стромальные клетки, способствуя синтезу ростовых факторов эпителиальных клеток, что приводит к увеличению синтеза ДНК и размножению соседних клеток эпителия. В противоположность пролиферативному эффекту эстрогена действие прогестерона способствует дифференцировке эндометрия. Он может ингибировать и оказывать действие, противоположное пролиферативному эффекту эстрогенов на функциональный слой. Наиболее значимый результат действия прогестерона в эндометрии — дифференцировка ткани эндометрия, инактивация эстрадиола через стромальные рецепторы к прогестерону, обеспечение подготовки эндометрия к имплантации эмбриона. Продукция и секреция богатых гликогеном субстанций эпителиальными клетками также индуцируется прогестероном [13].

Сосуды функционального слоя эндометрия обладают исключительной чувствительностью к стероидным половым гормонам, этого свойства лишены сосуды базального слоя, они не подвергаются циклическим изменениям. Полноценное развитие эндометрия и его изменения в течение менструального цикла является важным для наступления беременности. Проду-

цируемый эпителиоцитами эндометриальных желез белок гликоделин, антигенно идентичный  $\alpha 2$ -микроглобулину фертильности (АМГФ), является мощным иммуносупрессором, защищающим хориальный мешок и эмбрион от иммунного ответа материнского организма.

АМГФ — димерный гликопротеин, молекулярная масса которого варьирует от 42 до 56 кД. Появляется АМГФ в глубоких базальных железах эндометрия на 5-й день после овуляции и на 10-й постовуляторный день его концентрация увеличивается за счет синтеза всеми железами эндометрия и маточных труб. АМГФ присутствует в эпителии маточных труб, секреторном эндометрии, децидуальной оболочке плаценты, является биохимическим показателем функционального состояния эндометрия, обладает иммуносупрессорной активностью, обеспечивает локальное подавление иммунного ответа матери на развивающийся эмбрион. Кроме этого, АМГФ ингибирует активность естественных киллеров и Т-клеток, повышает продукцию ИЛ-6 эпителиальными клетками секреторного эндометрия, в высокой концентрации подавляет иммунный ответ матери на развивающийся эмбрион и тормозит развитие стрессовой реакции материнского организма. Количество белка возрастает во время формирования имплантационного «окна» и сохраняется высоким до наступления менструации, после чего экспрессия белка временно прекращается. В пролиферативной фазе белок в ткани эндометрия не обнаруживается. Синтез АМГФ минимальный в перивуляторный период, резко усиливается в периимплантационный период и сохраняется на высоком уровне в случае наступления беременности.

Концентрация белка гликоделина в менструальной крови напрямую зависит от уровня прогестерона в крови женщины во вторую фазу менструального цикла и ЛГ в перивуляторном периоде.

Любой патологический процесс, нарушающий функциональное состояние эндометрия, сопровождается снижением выработки фертильных факторов с нарушением адаптивных свойств организма и приводит к расстройству процессов имплантации и плацентации, отсутствию наступления беременности в спонтанных циклах и циклах лечения методами вспомогательных репродуктивных технологий.

При хронических воспалительных процессах в эндометрии нарушается структурная перестройка, что проявляется снижением синтеза АМГФ. Часто у пациенток с хроническим эндометритом наблюдается нормальная концентрация прогестерона во вторую фазу цикла в крови и неполноценная фаза секреции из-за нарушения рецепторной экспрессии к прогестерону. Для нормальной

функции яичников характерным является уровень АМГФ, равный 16–64 мкг/мл, для недостаточности лютеиновой фазы — от 2 до 12 мкг/мл, для ановуляции — менее 2 мкг/мл [15].

При хроническом эндометрите из-за повреждения рецепторного аппарата и отсутствия адекватных секреторных преобразований эндометриальных желез наблюдается уменьшение секреторной активности. Как известно, рецепторная структура эндометрия является отражением его функциональных особенностей как во время менструального цикла, так и при реализации процессов репродукции. В частности, было доказано, что во время менструального цикла решающую роль играет не столько абсолютное содержание стероидных гормонов, сколько количество функционально полноценных рецепторов, которое определяет нормальное развитие эндометрия, необходимое для успешной имплантации и наступления беременности. Одним из характерных признаков хронического эндометрита является снижение чувствительности его рецепторов к действию половых гормонов и неполноценность циклических превращений даже при удовлетворительном синтезе эстрогенов и прогестерона [17].

Следует отметить, что при хроническом эндометрите рецепторы к стероидным гормонам были исследованы лишь в небольшом числе работ. Е. М. Демидова с соавторами (1991) установила, что для данной патологии характерно повышение концентрации рецепторов стероидных гормонов в эндометрии, на основании чего сделано предположение, что данные изменения могут способствовать в дальнейшем прерыванию беременности даже при нормальной секреторной трансформации эндометрия. По данным других авторов, при хроническом эндометрите происходит снижение уровня рецепторов прогестерона, что приводит к нарушению репродуктивной функции [18].

По данным В. К. Таболовой, хронический воспалительный процесс в железистых и стромальных клетках функционального слоя эндометрия способствует снижению экспрессии рецепторов прогестерона и в меньшей степени — рецепторов эстрогена. В результате этого изменяются биохимическая активность клеток эндометрия, межклеточные взаимодействия, что приводит к нарушению адгезии бластоцисты [8].

Следует отметить, что в ряде исследований не выявлены изменения уровня экспрессии рецепторов к прогестерону и эстрогену у пациенток с хроническим эндометритом.

По данным Е. Л. Казачкова, у пациенток с хроническим эндометритом расстройство рецептивности эндометрия включает повреждение поверхностного эпителия слизистой оболочки матки, нарушение созревания пинопо-

дий к моменту «окна имплантации», снижение экспрессии лейкоимингибирующего фактора (LIF). Так, авторы наблюдали увеличение экспрессии эстрогеновых рецепторов в эпителии и клетках стромы и уменьшение экспрессии прогестероновых рецепторов. Соотношение прогестероновых и эстрогеновых рецепторов в группе пациенток с хроническим эндометритом было 1,6 в клетках стромы, в то время как для нормальной имплантации необходимо значение данного показателя от 2 до 4. При хроническом эндометрите уровень экспрессии LIF был резко снижен ( $-0,95 \pm 1,3$  балла). Выявленные закономерности свидетельствуют, что хронический эндометрит сопровождается почти четырехкратным снижением LIF, что указывает на значительное угнетение рецептивности эндометрия и может приводить к неудачной имплантации [19]. Кроме LIF одним из важнейших факторов регуляции адгезии и инвазии эмбриона признан VEGF-A (сосудистый эндотелиальный фактор роста), который участвует в регуляции толерантности иммунной системы матери путем смещения Th-1 иммунной реакции в сторону Th-2. В своих исследованиях Н. А. Гомболевская и соавторы, напротив, указывают на повышение экспрессии LIF и VEGF-A [9]. Противоречивость полученных данных может быть связана с различными морфологическими изменениями при хроническом эндометрите, что требует изменить подходы к клинико-морфологической классификации данной патологии.

Несмотря на то, что хронический эндометрит ассоциирован с нарушением рецептивности эндометрия, спорными остаются данные об эффективности, виде, дозировке и способах введения гормональных препаратов у пациенток с хроническим эндометритом. Считается, что при наиболее часто встречающемся пероральном пути применения эстрогенов для обеспечения высокого уровня этого гормона в сосудах, снабжающих матку, рекомендуют назначать высокие дозы препарата, что увеличивает риск возникновения осложнений. Однако сложно учитывать время введения эстрогена при хроническом эндометрите, так как улучшающие ростовые возможности эндометрия препарат может спровоцировать активацию воспалительной реакции и очаговую гиперплазию ткани. Таким образом, данная сторона проблемы нарушения репродукции при хроническом эндометрите требует более глубокого изучения и осмысления, что позволит найти адекватные варианты коррекции нарушений репродуктивной функции у женщин.

**Роль хронического эндометрита в репродуктивных потерях.** Эндометрий содержит большое число иммунокомпетентных клеток, что имеет большое значение для иммуно-

логического диалога между эндометрием и плодным яйцом, создания оптимальных условий для имплантации и плацентации. Самая многочисленная популяция среди лейкоцитов — большие гранулярные лимфоциты — CD56 клетки. В фазу пролиферации доля CD56 составляет 8 % от всех клеток эндометрия, а в секреторную фазу — 60–70 %. В норме NK-клетки под воздействием прогестерона мигрируют в эндометрий и при физиологической беременности экспрессируют рецепторы, которые связываются с молекулами локуса HLA-G. Такое взаимодействие обеспечивает подавление цитотоксической активности NK-клеток [20]. Локализованные в ткани эндометрия NK-клетки продуцируют IFN- $\gamma$  (интерферон- $\gamma$ ), необходимый для ремоделирования сосудов при беременности на локальном уровне. Предполагают, что продуцируемый во время беременности прогестерон связывается с рецепторами T-клеток CD8, что приводит к выработке прогестерониндуцированного блокирующего фактора (PIBF), который, воздействуя на NK, реализует иммунный ответ матери, направленный на эмбрион, в сторону менее активных NK-больших гранулярных лимфоцитов, несущих маркеры CD56, CD16. Иммунный ответ матери в норме реализуется через Th2, который продуцирует регуляторные цитокины (интерлейкины IL-3, IL-4, IL-10, IL-13) [21]. При хроническом аутоиммунном эндометрите изменяется иммунорегуляторный индекс за счет уменьшения цитотоксических T-лимфоцитов, повышения количества T-хелперов, что приводит к преобладанию иммунной реакции Th-1 типа.

Поскольку большинство исследователей выявило снижение количества рецепторов к прогестерону при хроническом эндометрите, у данной категории пациенток происходит уменьшение количества цитотоксических T-лимфоцитов, что приводит к снижению продукции PIBF, при этом количество активированных NK увеличивается. В этих условиях в иммунном ответе матери участвуют лимфокинактированные киллеры (LAK), несущие маркеры CD56, CD16, происходит активация эмбриотоксического ответа Th1 с продукцией провоспалительных цитокинов (IL1, IL6, TNF- $\alpha$ ). Повышение содержания провоспалительных цитокинов сопровождается активацией протромбиназы с образованием гематом, тромбозов, нарастает расстройство микроциркуляции в зоне воспаления, что и приводит к прерыванию беременности. Если прерывания не происходит, то в дальнейшем наблюдается развитие плацентарной недостаточности. Увеличение количества субпопуляции иммунокомпетентных клеток CD56, CD16 в «лимфоидных фолликулах» базального и функционального слоев эндометрия при хро-

ническом эндометрите является одним из механизмов, приводящих к самопроизвольному аборту эмбриона (плода), имеющего нормальный набор хромосом, за счет увеличения эмбриотоксических цитокинов.

**Клиника.** Клинические проявления хронического эндометрита отображают глубину структурных и функциональных изменений в ткани и зависят от этиологического фактора, длительности заболевания и наличия сопутствующей патологии матки.

Хронический эндометрит может проявляться самыми разнообразными клиническими симптомами, такими как: обильные или скудные менструации, аномальные маточные кровотечения, синдром тазовой боли, бесплодие, диспареуния, невынашивание беременности. В том случае, если хронический эндометрит сочетается с простой гиперплазией, железисто-фиброзными полипами эндометрия, в клинической картине ведущими симптомами становятся нарушения менструальной функции, кровотечения по типу метроррагии [22].

Учитывая особенности течения хронического эндометрита с преобладанием стертых форм заболевания, в последнее время все чаще основным клиническим признаком является нарушение репродуктивной функции в виде бесплодия, включая неэффективность ЭКО и привычное невынашивание беременности.

Ряд авторов считает, что наиболее информативными клиническими проявлениями хронического эндометрита являются циклические маточные кровотечения и наличие стойкого болевого синдрома, которые диагностируются в 94 и 56 % случаев [23].

**Диагностика хронического эндометрита.** Актуальными являются вопросы усовершенствования диагностики хронического эндометрита. Данная патология рассматривается как клинко-морфологический синдром с обязательным присутствием плазматических клеток, стромального отека и воспалительных лимфоидных инфильтратов, комплексом морфофункциональных изменений эндометрия, приводящих к нарушению его циклической трансформации и рецептивности.

Иммунногистохимическое исследование является «золотым стандартом» диагностики хронического эндометрита. На 7–10-й день менструального цикла из полости матки производится забор материала путем аспирационной биопсии в амбулаторных условиях. Одним из критериев хронического эндометрита является определение иммунокомпетентных клеток, экспрессирующих маркеры активации и маркеры натуральных киллеров, что позволяет оценить степень выраженности воспалительного процесса, а по динамике изменения изучаемых па-

раметров оценить эффективность проводимой терапии. В эндометрии определяются лимфоциты, экспрессирующие маркеры CD56+, CD16+, HLA-DR(II)+, CD138+, CD4+, CD8+, иммунорегуляторный индекс, изменения рецепторной экспрессии эстрогеновых рецепторов и рецепторов прогестерона в эндометрии. Функциональная активность эндометрия определяется количеством специфического белка фертильности иммуноферментным методом [23].

В настоящее время дискутируется диагностическая значимость одного из маркеров хронического эндометрита — повышение концентрации плазматических клеток в эндометрии. Например, по данным А.В. Шуршалиной, иммуногистохимическая детекция плазматических клеток с помощью маркера CD138 позволяет выявить их в 100 % случаев у пациенток с хроническим эндометритом. Bayer-Garner и соавторы также обнаружили плазматические клетки у пациенток с хроническим эндометритом в 100 % случаях, в то время как у женщин с дисфункциональными маточными кровотечениями плазматические клетки обнаружены не были. Однако S. Achilles и соавторы выявили плазматические клетки у 48,3 % здоровых фертильных женщин, у которых полностью отсутствовали клинические проявления хронического эндометрита и лабораторно подтвержденные ИППП. L. Adegboyeга и соавторы провели исследование прогностической ценности обнаружения эозинофилов в диагностике хронического эндометрита. Авторы исследовали биоптаты эндометрия 422 пациенток и обнаружили эозинофилы в биоптате у 72,5 % пациенток. Во всех биоптатах, содержащих эозинофилы, продемонстрировано наличие CD138 — маркера плазматических клеток. Полученные авторами результаты позволяют предположить, что присутствие в биоптатах эндометрия эозинофилов может свидетельствовать о наличии хронического эндометрита [8, 24].

Одним из основных методов диагностики хронического эндометрита считается гистероскопия. Однако Е. Г. Кобаидзе отмечает, что использование только гистероскопических критериев может привести к гипердиагностике. Так, при проведении гистероскопии 2190 женщинам хронический эндометрит был заподозрен у 438 из них (20 %), при этом гистологически заболевание подтверждено у 388 (17,7 %). Некоторые авторы считают, что специфических макроскопических изменений со стороны эндометрия при хроническом эндометрите не отмечается [8].

Критериями морфологической диагностики хронического эндометрита являются: наличие лимфоидных инфильтратов, присутствие в строме плазматических клеток, наличие очагового фибрирования стромы эндометрия. Счи-

тается, что одним из информативных методов диагностики является детекция плазматических клеток с помощью маркера CD138. Однако описаны случаи, когда плазматические клетки выявляются у здоровых фертильных женщин при отсутствии клинических проявлений эндометрита. Несмотря на противоречивость результатов исследований, большинство патоморфологов при выявлении плазматических клеток в строме трактуют это как хронический эндометрит. Следовательно, актуальными являются исследования, направленные на разработку морфологических критериев хронического эндометрита.

Таким образом, существующая потребность совершенствования диагностических алгоритмов хронического эндометрита обусловлена противоречивостью результатов эндоскопических и патоморфологических методов обследования.

**Антибактериальная терапия.** Отдавая приоритет эмпирической антибактериальной терапии, ряд исследователей считают ее назначение оправданным даже при стерильных посевах эндометрия и отдельных клинических проявлениях заболевания. Однако интенсивная антибактериальная терапия, усугубляющая вагинальный дисбиоз, приводит к новым репродуктивным потерям. Подобные микробиологические параллели, обозначающие причиной персистирующей эндометриальной инфекции условно-патогенную микрофлору, подтверждаются серией научных работ [25].

Бессистемная терапия предопределяет стертое, бессимптомное и затяжное течение воспалительных заболеваний органов малого таза, в частности, эндометрита, каждая попытка лечения которого сопровождается новой волной иммунологических расстройств, способствуя дальнейшей хронизации процесса, удлинению сроков выздоровления и укорочению периодов ремиссии. Исходя из этого требует дальнейшего исследования разработка методов лечения хронического эндометрита, включающих различные подходы, направленные на элиминацию возбудителя и коррекцию иммунологических и гормональных нарушений.

### Заключение

Хронический эндометрит и вызванные им морфофункциональные нарушения являются одной из причин бесплодия, невынашивания беременности, а также плацентарной недостаточности. Анализ научных публикаций показал существование большого разнообразия методов диагностики, что свидетельствует об отсутствии единого подхода к диагностике данной патологии.

Таким образом, в настоящее время остаются актуальными вопросы совершенствования методов диагностики хронического эндометрита, позволяющих верифицировать диагноз, избегая повторных вхождений в полость

матки, методов профилактики хронического эндометрита после внутриматочных вмешательств. Актуальным также является поиск новых технологий лечения хронического эндометрита, прегравидарной подготовки у женщин с морфофункциональными нарушениями эндометрия, которые позволят снизить частоту нарушений репродуктивной функции.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Здановский, В. М. Результаты применения вспомогательных репродуктивных технологий у бесплодных пациенток с патологией эндометрия / В. М. Здановский, Н. Б. Буравченко // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2010. — № 2. — С. 39–42.
2. Гомболевская, Н. А. Современные критерии диагностики хронического эндометрита (обзор литературы) / Н. А. Гомболевская, Л. А. Марченко // Проблемы репродукции. — 2012. — Т. 18, № 1. — С. 42–46.
3. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization / E. B. Jonson-Macananny [et al.] // Fertile&Sterile. — 2010. — № 93. — P. 437–441.
4. Lebovitz, O. Treating patients with «thin» endometrium — an ongoing challenge / O. Lebovitz, R. Orvieto // Gynecologic Endocrinology. — 2014. — Vol. 30, № 6. — P. 409–414.
5. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization / E. B. Jonson-Macananny [et al.] // Fertile&Sterile. — 2010. — № 93. — P. 437–441.
6. Состояние основных звеньев иммунной системы у женщин с репродуктивными нарушениями на фоне хронического эндометрита и при его отсутствии / И. Н. Данусевич [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2012. — № 3(85), Ч. 2. — С. 72–74.
7. Роль специфической иммуногистохимической методики в диагностике хронического эндометрита / В. А. Колмык [и др.] // Вестник российской военно-медицинской академии. — 2015. — № 1(49). — С. 34–37.
8. Таболова, В. К. Влияние хронического эндометрита на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий: морфо-функциональные и молекулярно-генетические особенности / В. К. Таболова, И. Е. Корнеева // Акушерство и гинекология. — 2013. — № 10. — С. 17–22.
9. Оценка экспрессии мРНК генов цитокинов в эндометрии при хроническом эндометрите / Н. А. Гомболевская [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2013. — № 11. — С. 35–40.
10. Бурлев, В. А. Циклический ангиогенез зупоического эндометрия / В. А. Бурлев, Н. А. Ильясова, О. Л. Шишканова // Проблемы репродукции. — 2006. — № 66. — С. 22–30.
11. Морфофункциональная характеристика рецептивности слизистой оболочки матки при хроническом эндометрите / Е. Л. Казачков [и др.] // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. — 2013. — № 25. — С. 127–131.
12. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome / J. C. Kasius [et al.] // Fertile&Sterile. — 2011. — № 96(6). — P. 145–146.
13. Мальцева, Л. И. Хронический эндометрит и тазовая боль / Л. И. Мальцева, Г. Р. Смолина, Е. Ю. Юпатов // Акушерство. Гинекология. Репродукция. — 2012. — Т. 6, № 3. — С. 23–27.
14. Проблема тонкого эндометрия и возможные пути ее решения / И. А. Кузнецова [и др.] // Эффективная фармакотерапия. — 2015. — № 5. — С. 42–49.
15. α2-микроглобулин фертильности (гликоделин) как маркер функциональной активности эндометрия / М. Н. Болтовская [и др.] // Проблемы репродукции. — 2000. — № 6. — С. 20–24.
16. Морфофункциональная характеристика нарушений рецептивности эндометрия при хроническом эндометрите / Е. Л. Казачков [и др.] // Архив патологии. — 2014. — № 3. — С. 53–58.
17. Иммуногистохимическая характеристика рецептивности эндометрия в циклах ЭКО / Л. Д. Ниаури [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2014. — № 9. — С. 44–49.
18. Цаганова, Л. В. Роль хронического эндометрита в генезе бесплодия / Л. В. Цаганова, И. В. Кабулова, И. А. Золоева // Кубанский научный медицинский вестник. — 2014. — № 4(146). — С. 131–136.
19. Хронический эндометрит, эндокринная функция яичников и рецептивность эндометрия: есть ли связь? / Е. Л. Казачков [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. — 2014. — № 5. — С. 20–23.

20. Современные принципы терапии больных с хроническим эндометритом / В. А. Лебедев, В. М. Машков, И. А. Клиндухов // Трудный пациент. — 2012. — Т. 10, № 5. — С. 38–43.

21. Локальная лимфотропная иммунотерапия как новый подход к лечению хронического эндометрита / И. В. Ярема [и др.] // Вестник лимфологии. — 2013. — № 4. — С. 18–24.

22. Polisseni, F. Detection of chronic endometritis by diagnostic hysteroscopy in asymptomatic infertile patients / F. Polisseni, E. Vambirra, A. Camargos // Gynecologic obstetric investigations. — 2003. — № 55. — P. 205–210.

23. Romero, R. Can endometrial infection explain implantation failure, spontaneous abortion and preterm birth after in vitro fertilization? / R. Romero, J. Espinoza, M. Mazor // Fertility & Sterility. — 2004. — № 84. — P. 799–804.

24. Kawai, T. Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity / T. Kawai, S. Akira // Immunity. — 2011. — № 34. — P. 637–650.

25. Дубницкая, Л. В. Хронический эндометрит: возможности диагностики и лечения / Л. В. Дубницкая, Т. А. Назаренко // Consilium medicum. — 2007. — № 9. — С. 45–52.

Поступила 22.05.2015

## КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.212.3:616.5-006

### ТИПОЛОГИЯ ДЕФЕКТОВ НАРУЖНОГО НОСА С УТРАТОЙ ХРЯЩА У ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЯМИ КОЖИ

С. А. Иванов<sup>1</sup>, Л. А. Платошкина<sup>1</sup>, Н. М. Тризна<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, г. Минск

**Цель:** обосновать необходимость дифференцировать определенные типы дефектов с утратой хряща нижней трети носа.

**Материал и методы.** В исследования включен 121 пациент со злокачественными новообразованиями наружного носа, которым было проведено радикальное хирургическое лечение с одномоментной пластикой дефекта нижней трети носа. Утрата хряща наблюдалась у 35 (28,9 %) пациентов. Различные способы пластического замещения использовались для устранения дефектов кожи, двухслойных (кожа + хрящ) и сквозных дефектов.

**Результаты.** Наиболее сложным в техническом отношении было замещение незамкнутых сквозных дефектов, что обусловлено необходимостью восстановления внутренней и наружной эпителиальных выстилок, хрящевого слоя, моделирования контура ноздри. Наибольшее количество специфических осложнений зарегистрировано при устранении сквозных незамкнутых изъянов.

**Заключение.** Среди дефектов наружного носа с утратой хряща можно выделить сквозные и «двухслойные» с утратой наружной кожи и хряща, сквозные замкнутые и незамкнутые. Это определяет методику и технику пластического замещения дефекта и прогнозируемый риск специфических осложнений.

**Ключевые слова:** наружный нос, утрата хряща, замещение дефектов, дефекты кожи, сквозные дефекты.

### THE TYPOLOGY OF EXTERNAL NOSE DEFECTS WITH LOSS OF THE CARTILAGE IN PATIENTS WITH SKIN TUMORS

S. A. Ivanov<sup>1</sup>, L. A. Platoshkina<sup>1</sup>, N. M. Trizna<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gomel State Medical University

N. N. Alexandrov National Cancer Center  
of Belarus for Oncology and Medical Radiology, Minsk

**Objective:** to substantiate the necessity to differentiate certain types of nasal defects with loss of the lower third nose cartilage.

**Material and methods.** 121 patients with malignant neoplasm's of the external nose having undergone radical surgery with single-step plastics of the lower third nose defect were included into the study. 35 of them (28.9 %) had cartilage loss. We used different reconstructive techniques to remove the skin defects, two-layer (skin + cartilage) and full-thickness defects.

**Results.** From the technical point of view the most difficult was to remove unclosed full-thickness defects. The necessity was caused by the reconstruction of external and internal epithelial linings, missing cartilage and modeling of the nostril contour. Most of specific complications were revealed while removing the unclosed full-thickness defects.

**Conclusion.** Full-thickness and two-layer (skin + cartilage) defects can be singled out among defects with loss of cartilage. In addition we divide full-thickness defects into defects with closed and unclosed contours. The suggested classification determines reconstructive methods and techniques and the predicted risk of complications.

**Key words:** external nose, cartilage loss, defect repair, skin defects, full-thickness defect.