

Воропаева Е.Е., Казачкова Э.А., Мирошниченко Л.Е., Казачков Е.Л.

Клинико-морфологические детерминанты эндометриальной дисфункции у пациенток с миомой матки, не требующей хирургического лечения, и хроническим эндометритом при бесплодии в браке

Кафедра патологической анатомии и судебной медицины, кафедра акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск

Voropaeva E.E., Miroshnichenko L.E., Kazachkova E.A., Kazachkov E.L.

Clinical and morphological determinants of endometrial dysfunction in women with uterine fibroids not requiring surgery and chronic endometritis with infertility in marriage

Резюме

Обследовано 130 пациенток, которые имели миому матки (ММ) и/или хронический эндометрит (ХЭ) при бесплодии в браке. I группу составили 64 пациентки с ММ и ХЭ, II – 24 женщины с ММ, III – 42 пациентки с ХЭ. Кроме того, для контрольных морфологических исследований использован эндометрий от 20 гинекологически здоровых женщин, обратившихся по вопросам планирования беременности. У больных с ММ и ХЭ установлено развитие эндометриальной дисфункции. Клинико-anamnestическими детерминантами эндометриальной дисфункции у этих пациенток можно считать промискуитет, нарушения микробиотоза влагалища, многократные внутриматочные вмешательства по поводу нежеланной либо прервавшейся беременности и патологии эндометрия при отсутствии лечебно-реабилитационных мероприятий. Морфологическими детерминантами эндометриальной дисфункции при ММ и ХЭ являются: альтеративные изменения поверхностного эпителия эндометрия; прогрессирующий фиброз стромы с повышением уровня экспрессии интерстициального коллагена и коллагена базальных мембран; повышение уровня ангиогенеза как результата его дисрегуляции; нарушение созревания пинородий к моменту «окна имплантации»; повышение уровня экспрессии ER как в ядрах поверхностных эпителиоцитов и glanduloцитов желёз, так и в клетках стромы эндометрия; снижение уровня экспрессии PR; расстройств секреторных преобразований эндометрия. Эти факторы, обуславливающие эндометриальную дисфункцию, связаны, прежде всего, с наличием ХЭ.

Ключевые слова: миома матки, хронический эндометрит, детерминанты эндометриальной дисфункции

Summary

Examined 130 patients who had a uterine fibroids (UF) and/or chronic endo-metritis (ChE) with infertility in marriage. Group I consisted of 64 patients with MM and ChE, II – 24 women with UF, III – 42 patients with ChE. In addition, to control morphological studies used endometrium from 20 healthy women who applied for planning pregnancy. In patients with UF and ChE installed the development of endometrial dysfunction. Clinical-anamnestical de-terminants of endometrial dysfunction in these patients can be considered promiscuity and disturbances of vaginal microbiocenosis, multiple intrauterine interventions regarding unwanted or interrupted pregnancy and the endometri-al pathology in the absence of treatment and rehabilitation. Morphological de-terminants of endometrial dysfunction with UF and ChE are: alterative changes of endometrial surface epithelium, progressive fibrosis of the stroma with an increase in the level of expression of interstitial collagen and collagen of the ba-sal membrane; increasing the level of angiogenesis as a result of its dysregulation, impaired maturation pinopode by the time the "window of implantation", increase of expression level of ER in the nuclei of surface epithelial cells and glands and in the stromal cells of the endometrium; low level of expression of PR, disorders of the secretory transformation of the endometrium. These fac-tors that contribute to endometrial dysfunction, associated primarily with the presence of ChE.

Key words: uterine fibroids, chronic endometritis, the determinants of endometrial dysfunction

Введение

Частота бесплодия у супружеских пар детородного возраста составляет 10-20% и имеет тенденцию к увеличению [1,2].

В условиях современного эколого-репродуктивного диссонанса миома матки (ММ) и хронический эндометрит (ХЭ) являются широко распространенными заболеваниями. ММ возникает у каждой второй женщины после 30 лет, а среди пациенток репродуктивного возраста ее частота достигает 40% [3-5]. Частота ХЭ колеблется от 2 до 73% в зависимости от контингента обследованных пациенток, встречаясь у каждой 10-й женщины с бесплодием и более чем у 60% больных с неудачами в программах ЭКО [6,7]. У женщин с бесплодием, ассоциированным с ММ, ХЭ встречается более чем в 80% наблюдений [8].

Результаты многих исследований свидетельствуют о негативном влиянии ММ на имплантацию и частоту наступления беременности [9,10]. Однако, по мнению В.Е. Радзинского с соавт. [11], миомы небольших размеров не следует рассматривать как препятствие для имплантации. В то же время данные о рецептивности эндометрия при ММ, не требующей оперативного лечения, и бесплодии немногочисленны и противоречивы [12,13]. Расстройство репродуктивной функции женщины при ХЭ обусловлено нарушением морфофункционального состояния и рецептивности эндометрия [14]. Вместе с тем у женщин с сочетанием ММ и ХЭ при бесплодии в браке морфофункциональные особенности и состояние рецептивности эндометрия недостаточно изучены, равно как не исследованы и клинико-anamnestические детерминанты, способные повлиять на развитие эндометриальной дисфункции у этих пациенток.

– *Цель исследования* – определение клинико-anamnestических и морфологических детерминант эндометриальной дисфункции у пациенток с миомой матки, не требующей хирургического лечения, и хроническим эндометритом при бесплодии в браке.

Материалы и методы

Обследовано 130 пациенток, обратившихся в МАУЗ «Центр ВРТ» г. Челябинска для решения вопроса о проведении ВРТ, которые имели ММ и/или ХЭ при бесплодии в браке. I группу составили 64 пациентки с ММ и ХЭ, II – 24 женщины с ММ, III – 42 пациентки с ХЭ. Кроме того, для контрольных морфологических исследований использован эндометрий от 20 гинекологически здоровых женщин, обратившихся по вопросам планирования беременности.

Критерии включения: бесплодный брак, наличие показаний для ВРТ, репродуктивный возраст, регулярный овуляторный менструальный цикл, нормальный уровень гормонов гипоталамо-гипофизарной системы, стероидных гормонов яичников, гормонов надпочечников, щитовидной железы в сыворотке крови; письменное информированное согласие пациентки на участие в исследовании, гистологически верифицированный ХЭ (для групп I и III), интрамуральная и/или субсерозная ММ, не требующая хирургического лечения (для групп I и II).

Критерии исключения: наружный генитальный эндометриоз, аденомиоз, приём противомикробных, иммуномодулирующих, гормональных препаратов (стимуляция в программах ВРТ, комбинированные оральные контрацептивы, прогестагены, агонисты/антагонисты гонадотропин-рилизинг гормона) в течение последних 4-х месяцев; субмукозная, деформирующая полость ММ и ММ более 40 мм, ВИЧ-инфекция, ановуляторный цикл, злокачественные опухоли любой локализации.

Эндометрий получали путём пайпель-биопсии на 7-8 день после овуляции и подвергали комплексному морфологическому исследованию. Гистологическое изучение парафиновых срезов эндометрия проводили у всех женщин анализируемых групп при окраске материала гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону и метиловым зеленым-пиронином по Браше. При этом обращали внимание на морфологическое выражение стадии и фазы менструального цикла, а также на степень активности ХЭ [15,16].

Для анализа состояния рецептивности эндометрия на материале образцов эндометрия пациенток анализируемых групп (I группа – 23 женщины; II – 20; III – 22; группа контроля – 20 пациенток) нами изучено количество пиноподий различной степени зрелости в поверхностном эпителии, уровень экспрессии рецепторов к ER, PR и LIF. У этих же женщин в биоптатах слизистой оболочки матки исследовано содержание компонентов основного белка соединительной ткани – коллагенов III и IV типов, а также параметров ангиогенеза – маркеров эндотелия сосудов (CD34) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) [17-20].

Статистическую обработку полученных данных производили с использованием пакета прикладных программ «Statistica for Windows 6.0» с расчетом медианы и верхнего и нижнего квартилей. Равенство выборочных средних проверяли по непараметрическим критериям Вальда-Вольфовица и U-критерию Манна-Уитни. Тесноту связи между изучаемыми признаками оценивали с помощью непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Статистически значимыми принимали критерии при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Все пациентки находились в репродуктивном возрасте. В I группе средний возраст женщин составил $34,14 \pm 0,47$ года, во II – $32,33 \pm 0,81$ года, в III – $31,17 \pm 0,66$ года ($p \square 0,05$).

При анализе коморбидности в рамках соматической патологии статистически значимых отличий в группах не выявлено. В то же время в I группе чаще встречалось ожирение (20,8%), во II – болезни органов желудочно-кишечного тракта (27,3%), в III – болезни щитовидной железы (узловой эутиреоидный зоб, аутоиммунный тиреоидит без нарушения функции железы).

Средний возраст наступления менархе в I группе составил $13,35 \pm 0,17$ лет; во II и III – $12,65 \pm 0,26$ лет и $13,07 \pm 0,25$ лет соответственно ($p \square 0,05$). Возраст сексуального дебюта в группах не имел статистически зна-

чимых отличий, однако в I группе ранний сексуальный дебют встречался чаще (40,6%), здесь же статистически значимо чаще имел место промискуитет ($p_{1-3}=0,016$; $p_{1-2}=0,05$). В то же время на момент обследования большинство пациенток всех групп находились в зарегистрированном браке ($p=0,05$).

Анализ репродуктивной функции женщин в изучаемых группах показал, что пациентки с ММ и ХЭ достоверно чаще имели вторичное бесплодие ($p_{1-2}=0,003$), 2 и более искусственных хирургических аборта ($p_{1-2}=0,0197$), самопроизвольные выкидыши (в том числе неразвивающуюся беременность ($p_{1-2}=0,0015$)) в анамнезе по сравнению с женщинами II группы. Следует отметить, что лечебно-реабилитационные мероприятия при этом в I группе после хирургических абортов не проводились, после самопроизвольных выкидышей – проведены у 16,7%. Повторные неудачи имплантации в программе ЭКО в анамнезе были у 59,4% пациенток I группы, у 16,7% - II группы, у 23,8% женщин III группы ($p_{1-2}=0,0006$; $p_{1-3}=0,0003$).

Большинство обследованных пациенток имели в анамнезе коморбидные гинекологические заболевания. У женщин, имеющих ХЭ, достоверно чаще, чем во II группе ($p_{1-2}=0,036$; $p_{2-3}=0,0006$), встречался хронический сальпингит, приводящий к трубной беременности, формированию сактосальпинксов и, в конечном итоге, к бесплодию. В I группе сактосальпинксы регистрировались достоверно чаще, чем во II группе ($p_{1-2}=0,033$), а трубная беременность – достоверно чаще в III по сравнению со II группой ($p_{1-3}=0,005$). Доброкачественные поражения шейки матки (хронический цервицит, хронический цервицит в сочетании с эктопией цилиндрического эпителия шейки матки) встречались у каждой третьей пациентки во всех группах. Полипы и гиперплазия эндометрия, кисты яичников, фиброзно-кистозная мастопатия регистрировались во всех группах без достоверных различий. Внутриматочные вмешательства в прошлом проводились у 85,9% пациенток I группы, у 25% - II группы и 40,5% - III группы ($p_{1-2}=0,000$; $p_{1-3}=0,000$).

В результате исследования микробиоценоза влагалища установлено, что нормоценоз достоверно чаще выявлялся во II группе по сравнению с III группой ($p_{2-3}=0,04$). Бактериальный вагиноз достоверно чаще встречался в I и III группе по сравнению со II группой ($p_{1-2}=0,03$; $p_{2-3}=0,013$). Кандидозный вагинит достоверно чаще регистрировался в I группе по сравнению со II группой ($p_{1-2}=0,048$).

Результаты исследования микрофлоры цервикального канала пациенток показали, что во всех группах встречаются различные патогенные и условно-патогенные микроорганизмы в виде моноинфекции либо ассоциаций микроорганизмов без статистически значимых отличий, за исключением *Gardnerella vaginalis*, которая в I группе регистрировалась достоверно чаще, чем во II ($p_{1-2}=0,03$). В I группе также чаще отмечалась более высокая частота обнаружения *Ureaplasma urealiticum*, вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска, *Chlamidia trachomatis* по сравнению со II группой.

Что касается микрофлоры полости матки, то различные микроорганизмы, в том числе и микробные ассоциации, достоверно чаще выявлялись в I и III группах по сравнению со II группой ($p_{1-2}=0,003$; $p_{2-3}=0,00003$).

Сравнительный морфофункциональный, морфометрический и стереометрический анализ эндометрия у женщин исследуемых групп показал наиболее выраженную эндометриальную дисфункцию у пациенток I и III групп. У этих больных отмечено нарушение секреторных преобразований слизистой оболочки матки, зарегистрирована картина поздней стадии фазы пролиферации (67,6% биоптатов I группы) либо ранней стадии фазы секреции (31,9% наблюдений I и 89,1% - III группы). У пациенток с ММ (II группа) нарушение секреторных преобразований отмечалось гораздо реже: в 40% выявлены изменения, характерные для средней стадии фазы секреции, в 60% - для ранней стадии этой фазы менструального цикла, при этом структурных изменений, характерных для воспалительного процесса в эндометрии, не выявлено.

Глубокие дистрофические расстройства поверхностных эпителиоцитов, glanduloцитов желез и клеток стромы эндометрия как компонент ХЭ обнаружены у абсолютного большинства женщин I и III групп (95,3% и 92,9% соответственно). Кроме того, у этих пациенток выявлялась умеренно выраженная полиморфноклеточная воспалительная инфильтрация с преобладанием лимфоцитозитарных элементов (2-3 балла), расположенных вокруг сосудов и маточных желез. Наиболее частое формирование лимфоидных фолликулов (4 балла) в строме эндометрия (60,9%) отмечено у женщин I группы, в III группе таких наблюдений было значительно меньше (35,7%) ($p_{1-2}=0,006$). Что касается плазмоцитарного компонента воспалительно-клеточной инфильтрации, очаговые скопления плазмоцитов (3 балла) наряду с их диффузным представителем обнаружены в биоптатах эндометрия 65,6% пациенток с ММ и ХЭ и лишь у 23,8% женщин с изолированным ХЭ ($p_{1-2}=0,0021$).

При анализе степени активности воспалительного процесса установлено, что в биоптатах эндометрия женщин I группы ХЭ умеренной и низкой степени активности воспалительного процесса был диагностирован у 53,1% и 39,1% пациенток соответственно, то есть в абсолютном большинстве наблюдений этой группы. В III группе воспалительные изменения умеренной степени активности зарегистрированы лишь в 35,7% наблюдений, в остальных случаях установлена низкая степень активности ХЭ либо воспалительный процесс вне обострения. Высокая степень активности воспалительного процесса у женщин I и III группы верифицирована в единичных случаях.

В биоптатах эндометрия всех пациенток I и III группы обнаружена фибробластическая трансформация клеток стромы с разновеликими полями фиброза, причём уровень фибротизации стромы эндометрия у женщин I группы был выражен в большей степени, чем в материале III группы.

Для дополнительной объективизации сложившегося впечатления о наиболее выраженных перестройках

компонентов эндометрия у пациенток с ММ и ХЭ (I группа), менее серьезных структурных поломках слизистой оболочки матки при изолированном ХЭ (III группа) и незначительных морфологических изменениях в биопсийном материале от женщин с ММ (II группа) по сравнению с группой контроля нами проведен морфометрический и стереометрический анализ биоптатов эндометрия во всех наблюдениях.

Оказалось, что у пациенток с ХЭ (III группа) показатели объёмной плотности покровного эпителия и высоты эпителиального пласта были ниже уровня контроля, однако превышали одноимённые параметры в группе ММ и ХЭ (I группа) ($p < 0,05$). Такие же закономерности обнаружены при оценке объёмной плотности реснитчатых и бесреснитчатых клеток, которая была существенно ниже контрольных значений в группах с ХЭ, причём более значительно – в биоптатах эндометрия пациенток I группы. Вместе с тем, у женщин II группы морфометрические показатели указанных параметров были несколько ниже значений нормы ($p > 0,05$), однако достоверно превышали одноимённые показатели пациенток с ММ и ХЭ и изолированным ХЭ. Кроме того, показатель отношения плотности реснитчатых и бесреснитчатых эпителиоцитов в I и III группах был достоверно ниже нормы, что коррелировало с наиболее значительными дистрофическими расстройствами поверхностных эпителиоцитов и glanduloцитов желез эндометрия, свидетельствовало о преимущественной убыли реснитчатых клеток и могло способствовать ухудшению дренажной функции полости матки при ХЭ.

Во всех группах исследования отмечалось падение показателя относительного объёма эндометриальных желёз ниже уровня контроля, достоверное в I группе. Напротив, относительный объём соединительной ткани эндометрия существенно превышал контрольные параметры во всех группах исследования, особенно в I и III. Очевидно, что общий вектор железисто-стромальных трансформаций в слизистой оболочке матки был направлен в сторону атрофии эндометрия и фиброзирования его стромы, причём в большей степени у пациенток с ММ и ХЭ, и в меньшей – с изолированным ХЭ.

Во всех наблюдениях ХЭ клетки стромы эндометрия претерпевали фибробластическую трансформацию. Чаще всего фибробласты формировали крупные поля, расположенные как вокруг желез и сосудов, так и вне связи с этими структурами. Кроме того, обнаруживались мелкие и крупные поля фиброза с выраженной фусинофилией. В биоптатах эндометрия женщин I группы уровень фибротизации стромы слизистой оболочки матки был выражен в большей степени, чем в материале от пациенток III группы ($p < 0,05$). При этом у женщин I и III групп уровень экспрессии рецепторов к коллагенам III и IV типов существенно превысил контрольный показатель, а при наличии у пациентки ММ (II группа) уровень изучаемых коллагенов мало отличался от контрольных показателей.

Атрофия железистого аппарата и разрастание соединительной ткани в строме эндометрия могли спо-

собствовать эндометриальной дисфункции, препятствуя нормальной имплантации плодного яйца.

Во всех наблюдениях ХЭ (группы I и III) зарегистрирован значительный воспалительно-клеточный инфильтрат, превышающий показатель нормы и более значимый в группе пациенток с ММ и ХЭ. Повышение клеточной плотности воспалительного инфильтрата было обусловлено ростом уровня лимфоцитарно-макрофагального компонентов и компартмента фибробластов. Во II группе уровни этих клеток соответствовали контрольным показателям.

Представительство нейтрофильных гранулоцитов также достоверно превышало контрольные параметры в биоптатах женщин I и III групп, особенно при наличии ММ и ХЭ. В биоптатах II группы уровень нейтрофильных гранулоцитов практически не отличался от норматива.

Повышение клеточной плотности воспалительного инфильтрата и зарегистрированное нами превышение объёмной плотности капилляров в биоптатах эндометрия женщин I и III групп коррелировало с регистрацией в этих группах наибольшего количества случаев с хроническим воспалением умеренной и низкой степени активности. Подтверждением выявленной закономерности является и тот факт, что достоверных отличий в значениях показателей объёмной плотности капилляров в группе пациенток с изолированной ММ и контрольной группе не установлено.

При проведении иммуногистохимического исследования с помощью МКАТ к маркёру эндотелия сосудов и сосудистому эндотелиальному фактору роста оказалось, что экспрессия рецепторов к этим факторам ангиогенеза существенно возрастала в биоптатах эндометрия женщин с ММ и ХЭ по сравнению с группой контроля и превышала показатели у женщин с изолированным ХЭ (+ – в группе контроля, +++ – в I группе и ++ – в III группе) ($p < 0,05$). CD34+ и VEGF-метки обнаруживали в I и III группе в эндотелии сосудов среднего и мелкого калибра среди элементов воспалительноклеточного инфильтрата в строме эндометрия, причём в тем большем количестве, чем выше была активность воспалительного процесса. При этом в раннюю и среднюю стадию фазы секрета менструального цикла экспрессия CD34 и VEGF отмечена также в стенках спиральных артерий. У женщин с ММ (II группа) достоверных отличий в интенсивности экспрессии маркёров ангиогенеза от одноимённых параметров женщин группы контроля выявлено не было.

Кроме того, обнаруженная у пациенток с ММ и ХЭ эндометриальная дисфункция проявляется в нарушении созревания пиноподий к моменту «окна имплантации», снижении уровня экспрессии LIF и PR, повышении интенсивности экспрессии ER как в ядрах поверхностных эпителиоцитов и glanduloцитов желез, так и в клетках стромы.

Нами установлено, что чем выше степень активности ХЭ, тем выраженнее ангиогенез, ниже уровень зрелых пиноподий и значительнее экспрессия LIF. В связи с этим полагаем, что уровень экспрессии LIF, который

относится к группе интерлейкина-6 (провоспалительного цитокина) не может быть использован в качестве маркера рецептивности эндометрия при активном ХЭ, в том числе, у женщин с ММ и ХЭ.

Эндометриальная дисфункция является причиной основных нарушений репродуктивного здоровья у пациенток с ММ, ассоциированной с ХЭ и бесплодием. Формирование эндометриальной дисфункции отмечено и при изолированном ХЭ без ММ, при котором регистрируются те же однонаправленные изменения в секреторных преобразованиях эндометрия, прогрессирование фиброза с нарастанием уровня интерстициального коллагена и коллагена базальных мембран, дисфункция ангиогенеза и потеря эндометрием рецептивности со срывом имплантации, хотя и выраженные в меньшей степени, чем при сочетании ММ и ХЭ. Что касается изолированной ММ с характеристиками, ограниченными критериями включения и исключения, то полученные значения исследуемых параметров состояния эндометрия у этих пациенток мало отличаются от контрольных показателей. Полагаем, что это обстоятельство позволяет связать развивающуюся эндометриальную дисфункцию у женщин с ММ и ХЭ почти исключительно с хроническим воспалительным процессом в слизистой оболочке матки.

Заключение

Таким образом, клиничко-анамнестическое и лабораторное исследование пациенток показало, что больные с ММ и ХЭ при бесплодии в браке характеризуются высокой коморбидной соматической и гинекологической нагрузкой. Эти женщины по сравнению с пациентками с ММ без ХЭ достоверно чаще имеют большое количество половых партнеров в анамнезе, многократные искусственные прерывания беременности путем хирургического аборта, самопроизвольные выкидыши (в том числе неразвивающиеся беременности), хронические сальпингиты, приводящие к формированию сактосальпинксов, вторичное бесплодие и повторные неудачи имплантации в программах ЭКО. Следует отметить, что подавляющее большинство пациенток с ММ и ХЭ при бесплодии в браке имеют в анамнезе различные внутриматочные вмешательства, зачастую неоднократные, по поводу нежеланной либо прервавшейся беременности и патологии эндометрия без последующей реабилитации, что может отразиться на морфофункциональном состоянии эндометрия. Их частота превышает таковую у женщин с ММ в 3,5 раза, а у пациенток, имеющих только ХЭ – в 2 раза. Имеется тенденция к более частой встречаемости у женщин с ММ и ХЭ при бесплодии в браке репродуктивно значимых инфекций, преимущественно микоплазменных и вирусных, по сравнению с пациентками, имеющими только ММ; в то же время кандидозная инфекция влагалища и бактериальный вагиноз выявляются достоверно чаще.

Вышеизложенные аспекты коморбидности, зачастую ятрогенные, могут указывать на возможность появления выраженной эндометриальной дисфункции у женщин с ММ и ХЭ при бесплодии в браке. При этом

клиничко-анамнестическими детерминантами эндометриальной дисфункции у этих пациенток можно считать промискуитет, нарушения микробиоценоза влагалища, многократные внутриматочные вмешательства по поводу нежеланной либо прервавшейся беременности и патологии эндометрия при отсутствии лечебно-реабилитационных мероприятий.

Морфологическими детерминантами эндометриальной дисфункции при ММ и ХЭ являются: альтеративные изменения поверхностного эпителия эндометрия; прогрессирующий фиброз стромы с повышением уровня экспрессии интерстициального коллагена и коллагена базальных мембран; повышение уровня ангиогенеза как результат его дисрегуляции; нарушение созревания пиноподий к моменту «окна имплантации»; повышение уровня экспрессии ER как в ядрах поверхностных эпителиоцитов и glanduloцитов желёз, так и в клетках стромы эндометрия; снижение уровня экспрессии PR; расстройств секреторных преобразований эндометрия.

Эти факторы, обуславливающие эндометриальную дисфункцию, связаны, прежде всего, с наличием ХЭ. На наш взгляд, наиболее тяжёлое течение болезни и трудно корригируемое бесплодие в браке отмечается в группе ММ и ХЭ, поскольку именно у этих пациенток регистрируется большинство указанных клиничко-анамнестических и морфологических детерминант эндометриальной дисфункции. Вместе с тем, следует отметить, что у большинства этих женщин возможно восстановление морфофункциональных нарушений и рецептивности эндометрия в процессе проведения прегравидарной подготовки с использованием рациональной антимикробной терапии при активном ХЭ и выявленном возбудителе воспаления; современных ферментных препаратов для уменьшения интенсивности процессов фиброобразования стромы эндометрия; физиолечения (магнито- и лазеротерапии); прогестагенов; средств, корригирующих нарушения микробиоценоза влагалища.■

Воропаева Е.Е., доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России; Казачкова Э.А., доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России; Мирошниченко Л.Е., заочный аспирант кафедры патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России; Казачков Е.Л., доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России; Кафедра патологической анатомии и судебной медицины, кафедра акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, г. Челябинск; Автор, ответственный за переписку: профессор Е.Л. Казачков, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64, кафедра патологической анатомии судебной медицины, тел. 8(351)2320145; моб. +79123233974; e-mail: doctorkel@narod.ru

Литература:

1. Краснопольская К.В., Назаренко Т.А. Клинические аспекты лечения бесплодия в браке. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2014; 376.
2. Назаренко Т.А., Мишинева Н.Г. Бесплодие и возраст: пути решения проблемы. Москва: МЕД-пресс-информ. 2014; 216с
3. Адамян Л.В., Козаченко Н.В., Ревазова З.В. Новые подходы к медикаментозному лечению симптомной миомы матки (обзор литературы). Проблемы репродукции 2013; 9(3): 21-3.
4. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации (протокол лечения). М., 2015; 349.
5. Stewart E.F. Uterine fibroids and evidence-based medicine – not an oxymoron. N. Engl. J. Med. 2012; 366(5): 471-3.
6. Сухих Г.Т., Шуришалина А.В. Хронический эндометрит: руководство. М., ГЭОТАР-Медиа, 2013; 64.
7. Радзинский В.Е. Неразвивающаяся беременность. М., ГЭОТАР-Медиа, 2016; 176.
8. Толибова Г.Х. Сравнительная оценка морфологических критериев эндометриальной дисфункции у пациенток с первичным бесплодием, ассоциированным с воспалительными заболеваниями малого таза, наружным генитальным эндометриозом и миомой матки. Журнал акушерства и женских болезней 2016; 65(6): 52-60.
9. Мартынова А.Е., Смольникова В.Ю., Демура Т.А., Козан Е.А. Эффективность программы ЭКО у женщин с миомой матки в зависимости от морфофункционального состояния эндометрия. Акушерство и гинекология 2013; 2: 57-61.
10. Coughlan C., Ledger W., Wang Q., Liu F., Demirel A., Gurgan T. et al. Recurrent implantation failure: definition and management. *Reprod. Biomed. Online* 2014; 28(1): 14-38.
11. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Хорольский В.А. Лечение миомы: вариативность как проблема. *Status Praesens* 2015; 3[26]06: 39-45.
12. Козан И.Ю., Беженарь В.Ф., Доминский А.К., Чмаро М.Г. Эффективность вспомогательных методов репродукции у больных с миомой матки. Журнал акушерства и женских болезней 2012; LXI(4): 113-7.
13. De Ziegler D., Pirtea P., Galliano D., Cicinelli E., Meldrum D. Optimal uterine anatomy and physiology necessary for normal implantation and placentation. *Fertil. Steril.* 2016; 105(4): 844-54.
14. Казачкова Э.А., Казачков Е.Л., Хелашвили И.Г., Ворopaева Е.Е. Хронический эндометрит и рецептивность эндометрия. Челябинск: изд-во ЮУГМУ. 2015; 147
15. Ворopaева Е.Е. Самопроизвольный аборт: патоморфоз, этиология, патогенез, клинико-морфологическая характеристика, реабилитация [докт. диссертация]. Челябинск: ЧелГМА: 2011; 1-449.
16. Алимova О.А. Клинико-морфологическая характеристика хронического эндометрита различной этиологии [канд. диссертация]. Челябинск: ЧелГМА: 2011; 1-145.
17. Ворopaева Е.Е., Казачков Е.Л., Мирошниченко Л.Е., Казачкова Э.А. Эндометриальная дисфункция у женщин с миомой матки, ассоциированной с хроническими воспалительными заболеваниями матки и придатков и бесплодием. Уральский медицинский журнал 2016; 138(5): 16-21.
18. Asache H., Revel A. Endometrial receptivity markers. the journey to successful embryo implantation. *Hum. Reprod. Update* 2006; (12): 731-46.
19. Steck T., Giess R. Leukemia inhibitor factor (LIF) gene mutations in women with unexplained infertility and recurrent failure of implantation after IVF and embryo transfer. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2004; 112: 69-73.
20. Ingman W., Jones R. Cytokine knockouts in reproduction: the use of gene ablation to dissect roles of cytokines in reproduction biology. *Hum. Reprod. Update* 2008; 14(2): 179-92.