

Воропаева 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**

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

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

## **Endometrial dysfunction in women with uterine myoma, associated with chronic inflammatory diseases of uterus and appendages and infertility**

### **Резюме**

Цель – определение морфофункционального состояния эндометрия у женщин с миомой матки, ассоциированной с хроническими воспалительными заболеваниями матки и придатков и бесплодием. Проведен анализ морфофункционального состояния эндометрия у 85 женщин, 65 из которых имели бесплодный брак, а 20 – обратились по вопросам планирования беременности и были гинекологически здоровы (группа контроля). I группу составили 23 пациентки с миомой матки и хроническим эндометритом; II – 20 женщин с миомой матки; III – 22 пациентки с хроническим эндометритом. Установлено, что у пациенток I группы наблюдается значительная эндометриальная дисфункция, которая выражалась в нарушении секреторных преобразований, нарастании фиброза стромы эндометрия, повышении уровня ангиогенеза в эндометрии, в повреждении поверхностного эпителия эндометрия, нарушении созревания пиноподий к моменту «окна имплантации», снижении уровня экспрессии LIF и PR, повышении интенсивности экспрессии ER как в ядрах поверхностных эпителиоцитов и glanduloцитов желёз, так и в клетках стромы. Чем выше степень активности хронического эндометрита, тем выраженнее ангиогенез, ниже уровень зрелых пиноподий и значительнее экспрессия LIF. В связи с этим полагаем, что уровень LIF не может быть использован в качестве маркера рецептивности эндометрия при активном хроническом эндометрите, в том числе у женщин с миомой матки и хроническим эндометритом. Эндометриальная дисфункция является причиной основных нарушений репродуктивного здоровья у пациенток с миомой матки, ассоциированной с хроническим эндометритом и бесплодием.

**Ключевые слова:** миома матки, хронический эндометрит, эндометриальная дисфункция

### **Summary**

The goal - definition of morphofunctional state of the endometrium in women with uterine fibroids associated with chronic inflammatory diseases of the uterus and appendages, and infertility. The analysis of morphofunctional state of the endometrium from 85 women, 65 of whom had a barren marriage, and 20 - have come to the planning of pregnancy and gynecological were healthy (control group). Group I consisted of 23 patients with uterine fibroids and chronic endometritis; II - 20 women with uterine fibroids; III - 22 patients with chronic endometritis. It was found that the patients in group I observed significant endometrial dysfunction, which was expressed in violation of the secretory transformation and growth of fibrosis, endometrial stroma, increasing the level of angiogenesis in the endometrium, to damage the surface epithelium of the endometrium, violation of maturation pinopody the time of "implantation window", reducing the level of expression of LIF and PR, ER intensity increase expression in surface epithelial cells and nuclei epithelial cells of glands and stroma cells. The higher the degree of activity of chronic endometritis, the more pronounced angiogenesis, lower the level of mature pinopody and greater expression of LIF. In this regard, we believe that the level of LIF can be used as a marker of endometrial receptivity with active chronic endometritis, including women with uterine cancer and chronic endometritis. Endometrial dysfunction is a major cause of reproductive disorders in patients with uterine myoma patients associated with chronic endometritis and infertility.

**Keywords:** uterine fibroids, chronic endometritis, endometrial dysfunction

## Введение

Миома матки (ММ) возникает у каждой второй женщины после 30 лет, а среди пациенток репродуктивного возраста её частота достигает 40% [1,2]. При этом распространённость сочетаний ММ и хронических воспалительных процессов органов малого таза составляет более 70% [3].

Результаты многих исследований свидетельствуют о негативном влиянии ММ на частоту наступления беременности [4-6]. Полагают, что у пациенток с бесплодием и ММ, не имеющих признаков трубно-перитонеального бесплодия и овulatoryной дисфункции, причиной infertility может быть относительная прогестероновая недостаточность, которая влияет на рецептивность эндометрия (РЭ) [7]. В то же время данные о РЭ при ММ немногочисленны и противоречивы, что, возможно, обусловлено мультифакториальным характером бесплодия у этих пациенток [6,8]. При сочетании ММ и хронического эндометрита (ХЭ) РЭ практически не изучена, вместе с тем, хроническое воспаление слизистой оболочки матки значительно снижает репродуктивный потенциал эндометрия, приводя к бесплодию, невынашиванию беременности, неудачам вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [9-13].

Современные тенденции роста частоты нарушений репродуктивного здоровья женщины, негативные демографические процессы обуславливают перспективность изучения РЭ при различной патологии матки для улучшения диагностики и повышения эффективности лечения бесплодия у данной категории пациенток.

*Целью исследования* явилось определение морфофункционального состояния эндометрия у женщин с миомой матки, ассоциированной с хроническими воспалительными заболеваниями матки и придатков и бесплодием.

## Материалы и методы

Осуществлён анализ морфофункционального состояния эндометрия у 85 женщин, 65 из которых имели бесплодный брак, а 20 – обратились по вопросам планирования беременности и были гинекологически здоровы (группа контроля). I группу (основную) составили 23 пациентки с ММ и ХЭ; II – 20 женщин с ММ (I группа сравнения); III – 22 пациентки с ХЭ (2 группа сравнения).

Критерии включения: бесплодный брак, репродуктивный возраст, регулярный овulatoryрный 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.

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.

Обследование пациенток проводили в Центре вспомогательных репродуктивных технологий г. Челябинска и на кафедре патологической анатомии и судебной медицины ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России по единой схеме, включающей анализ жалоб, анамнеза, общепринятые клинические, лабораторные и специальные методы исследования. Последние включали комплекс методов диагностики генитальной инфекции, УЗИ органов малого таза, гистологические и иммуногистохимические методы исследования слизистой оболочки матки.

Эндометрий получали путём пайпель-биопсии на 7-8 день после овulatoryции и подвергали комплексному морфологическому исследованию. Гистологическое изучение парафиновых срезов эндометрия проводили при окраске материала гематоксилином и эозином, пикрофуксинном 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 [10,14].

В биоптатах эндометрия, окрашенных гематоксилином и эозином, при увеличении светового микроскопа  $\times 600$  в 10 полях зрения подсчитывали процент покровных эпителиоцитов, имеющих пиноподии. При этом мы, как и Е.А. Коган с соавт. [15], различали среди пиноподий созревающие, зрелые и увядающие их варианты. В зависимости от площади, занимающей эпителиальный покров, пиноподии характеризовались как избыточные (более 50%), умеренные (от 20 до 50%) и не выраженные (менее 20%) [16].

Тканевые образцы для иммуногистохимического исследования готовили по общепринятой методике. Используемые моноклональные антитела (МКАТ) были предназначены для работы с парафиновыми срезами по общепринятым протоколам. Использование каждого вида антител сопровождалось постановкой реакций положительного контроля на тех же самых срезах согласно оригинальным инструкциям по их использованию.

Для суждения о состоянии стероидной рецепции эндометрия определяли процент клеток поверхностного эпителия, желёз и стромы, экспрессирующих рецепторы к эстрогенам (ER) и прогестерону (PR) (ER – clone 6F11, r.t.u.; PR – clone 1A6, r.t.u.; «Novocastra», UK). Для визуализации антиген-реактивных клеток использовали тест-систему «Novostain Universal Detection Kit» («Novocastra», UK). Количественные исследования выполняли с помощью метода гистологического счёта HISTO Score с вычислением прогестерон-эстрогенового индекса (PR/ER). Для этого использовали формулу:  $HS=1a+2b+3c$ , где а - % слабо окрашенных клеток, b - % умеренно окрашенных клеток, с - % выражено окрашенных клеток. 1, 2, 3 – степень выраженности экспрессии (в баллах). Степень выраженности экспрессии ER и PR оценивали в баллах следующим образом: 0-10 баллов – отсутствие экспрессии, 11-100 – слабая экспрессия, 101-200 – умеренная экспрессия, 201-300 – выраженная экспрессия [15]. Кроме того, с учетом неравномерного распределения PR между клетками стромы и glanduloцитами же-

лез при ХЭ [17] вычисляли эпителиально-стромальный прогестероновый коэффициент (ЭСПК), равный отношению числа ядер клеток желез к числу ядер стромальных клеток, экспрессирующих PR.

Исследование уровня экспрессии лейкоциногенного фактора (LIF) как маркера рецептивности эндометрия [18-20] проводили, используя поликлональные кроличьи антитела (1:70) системы «Epitomics Inc.» (USA). Результаты иммуногистохимических реакций для LIF анализировали с помощью полуквантитативного метода, подсчитывая баллы по следующей методике [21]: отсутствие иммуноокрашенных клеток (-) – 0 баллов, менее 5% иммуноокрашенных клеток ( $\pm$ ) – 0,5 балла, менее 20% иммуноокрашенных клеток (+) – 2 балла, от 20 до 40% иммуноокрашенных клеток (++) – 4 балла, более 40% иммуноокрашенных клеток (+++) – 6 баллов.

Факторы ангиогенеза в эндометрии изучали с помощью мышиных МКАТ к маркеру эндотелия сосудов (CD34; clone QBEnd/10, 1:100) и сосудистому эндотелиальному фактору роста (VEGF; clone IHC-P, 1:50) (EPITOMICS, USA) Для полуквантитативной оценки результатов иммуногистохимических реакций использовали следующую шкалу: «-» – нет реакции, «+» – слабая, «++» – умеренная, «+++» – выраженная реакция.

Просмотр и фотографирование микропрепаратов осуществляли при оптимальном увеличении на микроскопе AxioPlan 2 («Carl Zeiss Jena», Germany) с использованием цифровой фотокамеры («Carl Zeiss Jena», Germany).

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

Большинство пациенток находились в среднем репродуктивном возрасте: средний возраст пациенток в I группе составил  $33,17 \pm 3,76$  лет, во II –  $32 \pm 3,81$  лет, в III группе –  $31 \pm 4,49$  лет ( $p > 0,05$ ).

Анализ соматических заболеваний показал следующее. Болезни щитовидной железы диагностированы у 17,4% пациенток I группы, у 5% - II, у 31,8% пациенток III группы ( $p_1-3, p_2-3 \square 0,05$ ). Заболевания почек выявлены у 13% пациенток I группы, у 5% - II, у 9,1% - III группы ( $p > 0,05$ ). Заболевания желудочно-кишечного тракта зарегистрированы у 8,7% пациенток I группы, у 25% - II группы, у 9,1% женщин III группы ( $p > 0,05$ ). В редких случаях выявлялась гипертоническая болезнь (4,3%; 10%; 4,5% соответственно группам) ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, при анализе коморбидности в рамках соматической патологии в группах достоверных различий не обнаружено, за исключением заболеваний

щитовидной железы, которые достоверно чаще регистрировались у пациенток, имеющих ХЭ.

Время наступления менархе не имело достоверных различий в группах и составило  $13,26 \pm 0,25$  лет в I группе,  $12,45 \pm 0,27$  лет – во II группе,  $13,19 \pm 0,33$  лет – в III группе.

Пациентки, имеющие ХЭ, чаще отмечали болезненные менструации (39,1%; 25%; 40,9% соответственно группам) ( $p > 0,05$ ). У них чаще регистрировались длительные и обильные менструации (39,1; 30%; 45,5%) ( $p > 0,05$ ).

Время начала половой жизни не имело достоверных различий в группах и составляло  $18,13 \pm 0,55$  лет в I группе,  $19,65 \pm 0,80$  лет – во II группе,  $18,76 \pm 0,49$  лет – в III группе. В первом браке состояли 42,1% женщин I группы, 57,9% - II группы и 59,5% - III группы ( $p > 0,05$ ).

Длительность бесплодия также не имела достоверных различий в группах и составила  $6,3 \pm 4,85$  лет;  $3,35 \pm 3,36$  лет;  $4,55 \pm 3,76$  лет соответственно группам, однако при наличии ХЭ длительность бесплодия была больше. Первичное бесплодие выявлено у 39,1% женщин I группы, у 55% - II и у 54,5% пациенток III группы ( $p > 0,05$ ). При этом неудачные попытки ЭКО были у 39,1% пациенток I группы, 10% - II группы и 18,1% - III группы.

Роды в анамнезе чаще имели женщины I группы (30,4%), в то время как во II группе они были у каждой пятой пациентки (20%), а в III – только у 13,6% ( $p > 0,05$ ).

Обращает на себя внимание высокая частота искусственных хирургических и самопроизвольных абортов. Так, искусственные аборты зарегистрированы у 26,1%; 15%; 22,7% женщин соответственно группам, а самопроизвольные – у 30,4%; 30%; 23,6% ( $p > 0,05$ ). При этом неразвивающаяся беременность выявлялась в структуре самопроизвольных абортов более чем у 50% больных в каждой группе.

Эктопическая (трубная) беременность с последующей трубэктомией значительно чаще (18,2%) встречалась у пациенток III группы, в то время как в I группе эта патология была зарегистрирована у 4,3%, во II группе – у 5% женщин ( $p > 0,05$ ).

У всех женщин I и III групп выявлены хронические воспалительные заболевания матки и придатков, при этом достоверно чаще, чем во II группе ( $p = 0,006$ ), были обнаружены гидросальпинксы (34,8%, 5,0%, 27,3% соответственно группам), что потребовало проведения трубэктомии.

Большинство пациенток имели в анамнезе репродуктивно значимые инфекции и бактериальный вагиноз (54,1%; 68,5%; 52,3% соответственно группам), по поводу чего неоднократно получали противомикробную терапию и коррекцию микробиоценоза влагалища.

При сочетании ММ и ХЭ чаще регистрировался полип эндометрия в анамнезе (30,4%; 15%; 4,5% соответственно группам;  $p > 0,05$ ); частота гиперплазии эндометрия в группах не различалась (4,3%; 5,0%; 13,6%).

В целом, внутриматочные вмешательства в анамнезе проводились в I группе в 47,8% случаев, во II – в 20%, в III

– в 50% наблюдений. Таким образом, при наличии ММ, ассоциированной с ХЭ (I группа), и при ХЭ (III группа) отмечается достоверно более высокий процент внутриматочных вмешательств, чем во II группе ( $p < 0,05$ ).

Структурные изменения эндометрия женщин группы контроля соответствовали средней стадии фазы секреции менструального цикла, при этом морфологические признаки воспалительного процесса не обнаружено. Вместе с тем морфологическая картина слизистой оболочки матки пациенток I группы наиболее часто (67,6%) соответствовала поздней стадии фазы пролиферации, реже (31,9%) – ранней стадии фазы секреции. При этом картина строения эндометрия женщин III группы в абсолютном большинстве наблюдений (89,1%) соответствовала ранней стадии фазы секреции менструального цикла. При исследовании слизистой оболочки матки пациенток II группы отмечены морфологические признаки ранней (60%) либо средней (40%) стадии фазы секреции менструального цикла, при этом структурных изменений, характерных для воспалительного процесса в эндометрии не выявлено.

При морфологическом исследовании эндометрия в биоптатах пациенток I и III групп выявлены значительные дистрофические изменения покровных эпителиоцитов и glanduloцитов желез, различно выраженная полиморфно-клеточная инфильтрация, а также фибробластическая перестройка стромы и сосудов. Наиболее часто обнаруживалась умеренно выраженная полиморфноклеточная воспалительная инфильтрация с преобладанием лимфо-плазмочитарных элементов. Лимфоциты были диффузно рассеяны в интерстиции эндометрия, реже встречались их очаговые скопления (по 4-6 клеток в поле зрения) без формирования фолликулов, которые иногда располагались вокруг сосудов и маточных желез. Здесь же нередко были видны диффузно рассеянные одиночные плазмциты по 2-4 в поле зрения. Среди элементов воспалительноклеточного инфильтрата присутствовали нейтрофильные гранулоциты, по численности которых судили о степени активности воспалительного процесса [10,14]. При этом в эндометрии женщин I группы наиболее часто регистрировались структурные изменения, характерные для ХЭ умеренной и минимальной степени активности воспалительного процесса (43,5% и 34,8% соответственно). В биоптатах эндометрия женщин III группы воспалительные изменения умеренной активности зарегистрированы в 31,8% наблюдений, а минимальной степени – в 27,3% ( $p > 0,05$ ).

Во всех наблюдениях ХЭ клетки стромы эндометрия претерпевали фибробластическую трансформацию. Чаще всего фибробласты формировали крупные поля, ассоциированные как вокруг желез и сосудов, так и вне связи с этими структурами. При этом закономерно в строме слизистой оболочки матки обнаруживались мелкие и крупные поля фиброза с выраженной фуксинофилией (с учетом тинкториальных свойств волокон соединительной ткани – преобладание коллагена I типа). В биоптатах эндометрия женщин I группы уровень фибротизации стромы слизистой оболочки матки был выражен в боль-

шей степени, чем в материале от пациенток III группы ( $p < 0,05$ ). В интерстиции слизистой оболочки матки у женщин с ММ и ХЭ повсеместно определялись крупные поля из фибробластов среди обширных фуксинофильных разрастаний коллагеновых волокон, зачастую с явлениями гиалиноза, что свидетельствовало о выраженном и распространенном фиброзе эндометрия.

При проведении иммуногистохимического исследования с помощью МКАТ к маркеру 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 фазы секреции менструального цикла экспрессия CD34 и VEGF отмечена также в стенках спиральных артерий. У женщин с ММ (II группа) достоверных отличий в интенсивности экспрессии маркеров ангиогенеза от одноимённых параметров женщин группы контроля выявлено не было.

Для анализа состояния рецептивности эндометрия на материале образцов эндометрия пациенток всех анализируемых групп нами изучено количество пиноподий различной степени зрелости в поверхностном эпителии, уровень экспрессии рецепторов к ER, PR и LIF.

У гинекологически здоровых женщин в биоптатах эндометрия число поверхностных эпителиоцитов, содержащих пиноподии, колебалось от 65 до 80%, пиноподии изобилующие; до 70% пиноподий имели характеристики зрелых, около 20% – созревающих и лишь 10% – увядающих. Уровень экспрессии ER умеренный, PR – выраженный. Соотношение PR/ER больше двух: для поверхностных эпителиоцитов и клеток желез –  $2,4 \pm 0,2$ , для клеток стромы –  $2,1 \pm 0,1$ . Показатель ЭСПК составил 1,5. Маркер рецептивности слизистой оболочки матки LIF регистрировался в цитоплазме покровных эпителиоцитов и glanduloцитов маточных желез, причём наибольшая его экспрессия наблюдалась в апикальных зонах эпителиальных клеток в проекции пиноподий. Средний показатель экспрессии LIF составил  $4,5 \pm 0,2$  балла.

При исследовании биоптатов эндометрия женщин I группы (ММ и ХЭ) общее количество пиноподий-содержащих клеток покровного эпителия регистрировалось в диапазоне от 10 до 25%, уровень клеток с созревающими пиноподиями составлял около 90%, зрелых – до 5%. Уровень экспрессии ER был значительно выше, чем у женщин группы контроля, причём как в ядрах поверхностных эпителиоцитов, glanduloцитов желез, так и в ядрах стромальных клеток. Степень выраженности экспрессии PR был достоверно ниже аналогичных параметров у здоровых женщин в клетках желез и особенно в клетках стромы. PR/ER-индекс составил  $1,3 \pm 0,03$  в поверхност-

ных эпителиоцитах и  $1,2 \pm 0,05$  в клетках стромы. Уровень ЭСПК возрос в 2,3 раза по сравнению с нормой. Показатель экспрессии LIF регистрировался ниже контрольного параметра в 3,9 раза, в некоторых наблюдениях вообще не определяется, однако при ХЭ умеренной степени активности уровень LIF-меток был значительно выше, хотя и не достигал контрольных значений.

У пациенток III группы (женщины с ХЭ) общее количество эпителиоцитов, содержащих пиноподии, было выражено менее, чем в группе контроля, но достоверно превышало значение этого показателя у пациенток с ММ и ХЭ, составляя в среднем 30-35%. Из них до 85% структурно соответствовали созревающим пиноподиям, остальные выглядели зрелыми, увядающие формы отсутствовали. Следует отметить, что чем выше была активность воспалительного процесса в эндометрии, тем меньшее количество пиноподий удавалось зарегистрировать. Показатели экспрессии ER в поверхностном эпителии и glanduloцитах желез, а также в клетках стромального компонента эндометрия, несколько превышали нормальные параметры, но были достоверно ниже аналогичных значений пациенток I группы. Интенсивность же экспрессии PR была также достоверно ниже экспрессии PR у гинекологически здоровых, но несколько выше, чем у больных с ММ и ХЭ ( $p > 0,05$ ). Соотношение PR/ER для покровных эпителиоцитов и клеток желез составило  $1,5 \pm 0,02$ , для клеток стромы –  $1,6 \pm 0,01$ . Показатель ЭСПК был в 1,5 раза выше, а средний уровень экспрессии LIF – в 3,3 раз ниже, чем у женщин группы контроля. Следует отметить, что при усилении степени активности хронического воспаления от минимальной до умеренной уровень LIF-экспрессирующих клеток значительно повышался, не достигая, однако, нормальных параметров.

Наконец, в группе пациенток с ММ (II группа) эпителиальных клеток с пиноподиями регистрировалось примерно столько же, сколько в группе контроля, в среднем от 55 до 70%, однако они не были изобилующими. Основная доля приходилась на созревающие пиноподии (до 75%), уровень зрелых был значительно меньше, изредка встречались увядающие формы (3,5%). В биоптатах эндометрия пациенток этой группы наблюдалось достоверное увеличение уровня экспрессии ER в поверхностном эпителии и эпителиоцитах желез, тенденция к увеличению уровня экспрессии ER в строме, однако эти показатели были существенно ниже, чем у женщин I и III. Что касается PR, то средний уровень его экспрессии был несколько ниже уровня контрольного показателя, причём

в основном за счёт снижения интенсивности экспрессии PR-метки клетками стромы эндометрия. Соотношение PR/ER для поверхностных эпителиоцитов и glanduloцитов желез составило  $1,4 \pm 0,01$ , для клеток стромы –  $1,5 \pm 0,02$ . Показатель ЭСПК для пациенток с ММ оказался выше в 1,3 раза, а уровень экспрессии LIF – в 2,7 раза ниже, чем у гинекологически здоровых женщин.

Таким образом, у пациенток, имеющих ММ, ассоциированную с ХЭ и бесплодием, наблюдается значительная эндометриальная дисфункция, выражающаяся в нарушении секреторных преобразований, нарастании фибробластических изменений клеток стромы и её прогрессирующем фиброзе, повышении уровня ангиогенеза в эндометрии как маркера персистенции воспаления, в повреждении поверхностного эпителия эндометрия, 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. Чем выше степень активности ХЭ, тем выраженнее ангиогенез, ниже уровень зрелых пиноподий и значительнее экспрессия LIF. Последнее обстоятельство, вероятно, может быть связано с тем, что этот маркер относится к провоспалительному семейству интерлейкина-6 [20]. В связи с этим полагаем, что уровень LIF не может быть использован в качестве маркера рецептивности эндометрия при активном ХЭ, в том числе у женщин с ММ, ассоциированной с ХЭ и бесплодием. Эндометриальная дисфункция является причиной основных нарушений репродуктивного здоровья у пациенток с ММ, ассоциированной с ХЭ и бесплодием. ■

*Воропаева Е.Е., доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России; Казачков Е.Л., доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой патологической анатомии и судебной медицины ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России; Мирошниченко Л.Е., заочный аспирант кафедры патологической анатомии и судебной медицины ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России; Казачкова Э.А., доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России. 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. Адамьян Л.В., Козаченко Н.В., Ревазова З.В. Новые подходы к меди-каментозному лечению симптомной миомы матки (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2013; 19 (3): 21-3.
2. Stewart E.F. Uterine fibroids and evidence-based medicine – not an oxy-moron. N. Engl. J. Med. 2012; 366 (5): 471-3.
3. Карахалис Л.Ю., Дубинина Е.И., Попова Н.С., Биттар Н.Е., Журавлёва Е.А., Туриченко О.В. Современные подходы к лечению миомы матки. Акушерство и гинекология. 2015; (11): 95-101.
4. Sunkara S.K., Khairy M., El-Toukhy T., Khaiqf V., Coomarasamy A. The effect of intramural fibroids without uterine cavity involvement on the outcome of

- IVF treatment: a systematic review and meta-analysis. Hum. Reprod.* 2010; 25 (2): 418-29.
5. Metwally M, Farquhar C.M., Li T.C. Is another meta-analysis on the effects of intramural fibroids on reproductive outcomes needed? *Reprod. Biomed. Online.* 2011; 23 (1): 2-14.
  6. Мартынова А.Е., Смольникова В.Ю., Демура Т.А., Коган Е.А. Эффективность программы ЭКО у женщин с миомой матки в зависимости от морфофункционального состояния эндометрия. *Акушерство и гинекология.* 2013; (2): 57-61.
  7. Краснопольская К.В., Назаренко Т.А. Клинические аспекты лечения бесплодия в браке. *Диагностика и терапевтические программы: руководство.* Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
  8. Коган 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.
  9. Казачков Е.Л., Воропаева Е.Е., Коваленко В.Л., Казачкова Э.А. Морфофункциональная характеристика слизистой оболочки матки у женщин с синдромом потери беременности ранних сроков инфекционного генеза. *Архив патологии.* 2010; 72 (1): 23-6.
  10. Воропаева Е.Е. Самопроизвольный аборт: патоморфоз, этиология, патогенез, клинко-морфологическая характеристика, реабилитация [докл. диссертация]. Челябинск: ЧелГМА; 2011; 1-449.
  11. Казачков Е.Л., Казачкова Э.А., Воропаева Е.Е., Мирошниченко Л.Е., Хелашвили И.Г. Морфофункциональная характеристика нарушений рецептивности эндометрия при хроническом эндометрите. *Архив патологии.* 2014; 76 (3): 53-8.
  12. Казачкова Э.А., Хелашвили И.Г., Казачков Е.Л., Воропаева Е.Е., Мирошниченко Л.Е. Хронический эндометрит: клинко-морфологическая характеристика и особенности рецептивности эндометрия. *Уральский медицинский журнал.* 2014; 118 (4): 47-52.
  13. Казачкова Э.А., Казачков Е.Л., Хелашвили И.Г., Воропаева Е.Е. Хронический эндометрит и рецептивность эндометрия. Челябинск: изд-во ЮУГМУ; 2015.
  14. Алимova О.А. Клинико-морфологическая характеристика хронического эндометрита различной этиологии [канд. диссертация]. Челябинск: ЧелГМА; 2011; 1-145.
  15. Коган Е.А., Демура Т.А., Водяной В.Я., Шуришалина А.В. Молекулярные и морфологические аспекты нарушений рецептивности эндометрия при хроническом эндометрите. *Архив патологии.* 2012; 74 (3): 15-27.
  16. Acache H., Revel A. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. *Hum. Reprod. Update.* 2006; (12): 731-46.
  17. Ищенко Л.С. Клинико-морфологические аспекты и пути оптимизации терапии хронического эндометрита [канд. диссертация]. Челябинск: ЧелГМА; 2007; 1-192.
  18. Шуришалина А.В., Демура Т.А. Морфофункциональные перестройки эндометрия в «окно имплантации». *Акушерство и гинекология.* 2011; (7-2): 9-13.
  19. Steck T., Gless 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.
  21. Коган Е.А., Аскальская С.И., Бурыкина П.Н., Файзулина Н.М. Рецептивность эндометрия у женщин миомой матки. *Акушерство и гинекология.* 2012; (8/2): 42-8.