

DOI: 10.15690/vramn927

А.И. Ищенко, А.Л. Унанян, Е.А. Коган, Т.А. Демура, Ю.М. Коссович

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет),
Москва, Российская Федерация

Клинико-anamnestические, иммунологические, эхографические и гистероскопические особенности хронического эндометрита, ассоциированного с нарушением репродуктивной функции

Обоснование. Широкая распространенность бесплодия на фоне низкой эффективности методов вспомогательных репродуктивных технологий и высокая частота выявления хронического эндометрита (ХЭ) у бесплодных женщин обуславливают актуальность изучаемой проблемы. **Цель исследования** — определить клинико-anamnestические и лабораторно-инструментальные особенности ХЭ, ассоциированного с развитием бесплодия и многократными неудачами в циклах ЭКО у женщин репродуктивного возраста. **Методы.** В исследовании вошли 150 женщин репродуктивного возраста, у 120 из них морфологически был установлен ХЭ (основная группа) и у оставшихся 30 женщин было подтверждено нормальное гистологическое строение эндометрия. У 64 пациенток основной группы выявлено ассоциированное с ХЭ бесплодие (подгруппа I), тогда как у 56 женщин с ХЭ фертильность была сохранена (подгруппа II). Помимо сбора анамнеза и выявления клинических особенностей ХЭ, всем пациенткам основной группы проведены инфекционный скрининг, иммунологическое и иммуногистохимическое исследования, ультразвуковое исследование органов малого таза с цветовым доплерокартированием (ЦДК) и офисная гистероскопия. Выполнен сравнительный анализ полученных данных между подгруппами I и II. **Результаты.** При гистологическом исследовании пайпель-биоптатов эндометрия на 7–10-й день цикла ХЭ в виде полного его симптомокомплекса с рядом отличительных особенностей при бесплодии верифицирован у всех пациенток основной группы. Установлено преобладание средней продолжительности ХЭ в I подгруппе относительно II подгруппы — $5,5 \pm 0,06$ и $2,4 \pm 0,07$ года соответственно ($p < 0,001$). При инфекционном скрининге у 58 (90,6%) пациенток I подгруппы выявлены стерильные посевы эндометрия, что в 16,9 раз превысило аналогичный показатель во II подгруппе ($p < 0,0001$). Иммунологический анализ определил наличие антиэндометриальных антител (АЭАТ) у всех пациенток I подгруппы, причем у 43 (67,2%) из них — в количестве выше 265 Ед/мл, тогда как у 51 (91,1%) женщины II подгруппы АЭАТ отсутствовали ($p < 0,001$). Иммуногистохимический анализ эндометрия на 18–24-й день цикла установил высокую экспрессию CD_{16} , CD_{20} , CD_{56} и HLA-DR_{II} у 58 (90,6%) пациенток I подгруппы, тогда как у 54 (96,4%) женщин II подгруппы зарегистрирована высокая экспрессия CD_{16} и CD_{20} на фоне малого количества CD_{56} - и HLA-DR_{II}-позитивных клеток ($p < 0,001$). Определены прогностически значимые клинико-anamnestические факторы риска, предрасполагающие к развитию бесплодия при ХЭ ($p < 0,05$). Выявлены определенные эхографические, доплерометрические и гистероскопические критерии ХЭ, отражающие критичное нарушение рецептивности эндометрия при бесплодии. **Заключение.** У 90,6% пациенток с бесплодием на фоне ХЭ определен аутоиммунный компонент заболевания, характеризующийся длительным (более 5 лет) течением, высоким сывороточным уровнем АЭАТ, стерильными посевами эндометрия и высокой экспрессией в нем маркеров воспаления CD_{16} , CD_{20} , CD_{56} и HLA-DR_{II}.

Ключевые слова: хронический эндометрит, бесплодие, неэффективные попытки ЭКО, антиэндометриальные антитела, аутоиммунный эндометрит, CD_{16} , CD_{20} , CD_{56} , HLA-DR_{II}.

(Для цитирования: Ищенко А.И., Унанян А.Л., Коган Е.А., Демура Т.А., Коссович Ю.М. Клинико-anamnestические, иммунологические, эхографические и гистероскопические особенности хронического эндометрита, ассоциированного с нарушением репродуктивной функции. Вестник РАМН. 2018;73(1):5–15. doi: 10.15690/vramn927)

Обоснование

Актуальность проблемы репродуктивного здоровья во всем мире обусловлена высокой частотой развития бесплодия на фоне относительно низкой эффективности методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [1, 2].

Наряду с качеством эмбриона успех имплантации определяется морфофункциональным состоянием эндометрия [3, 4], к наиболее частым патологическим процессам которого при бесплодии относится хронический эндометрит (ХЭ) [5, 6]. Последний выявляется в 68% случаев при трубно-перитонеальном бесплодии, у 80% женщин с многократными неэффективными программами экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и в 21,9% случаев в качестве единственной причины ненаступления беременности [7, 8].

Несмотря на огромное количество накопленных в настоящее время знаний о патологических процессах эндометрия, до сих пор отсутствует единая концепция патогенеза ХЭ, раскрывающая основы нарушения репродуктивной функции на его фоне.

Цель исследования — определить клинико-anamnestические и лабораторно-инструментальные особенности ХЭ, ассоциированного с развитием бесплодия и многократными неудачами в циклах ЭКО.

Методы

Дизайн исследования

Проведено наблюдательное проспективное многоцентровое контролируемое нерандомизированное исследование с участием пациенток с верифицированным ХЭ.

Критерии соответствия

Критерии включения: женщины репродуктивно-го возраста с морфологически подтвержденным ХЭ и отсутствием гинекологических заболеваний невоспалительного генеза, которые могли бы стать причиной бесплодия. Перед вступлением в исследование каждая женщина добровольно подписывала информированное согласие на участие.

Критерии исключения: морфологически подтвержденные злокачественные заболевания любой локализации; соматические заболевания, осложненные развитием органной недостаточности.

Критерии включения в группу контроля: женщины репродуктивного возраста с морфологически подтвержденным отсутствием ХЭ и других патологических процессов эндометрия, которые могли бы быть причиной бесплодия.

Условия проведения

В исследовании приняли участие женщины репродуктивного возраста с морфологически верифицированным наличием (основная группа) и отсутствием (контрольная группа) ХЭ, обратившиеся для проведения прегравидарной подготовки при самостоятельном планировании беременности или перед программой ЭКО в медицинские учреждения, являющиеся клиническими базами кафедры акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова: Клинику акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва; гинекологическое и поликлиническое отделения Городской клинической больницы № 53 Департамента здравоохранения г. Москвы; отделение ЭКО родильного дома № 17 Департамента здравоохранения г. Москвы; филиал № 1 Город-

ской поликлиники № 68 Департамента здравоохранения г. Москвы.

Продолжительность исследования

Набор участниц исследования осуществлялся в период с 2011 по 2013 г. Каждая из участниц основной группы находилась под наблюдением в течение 1 года после проведения терапии ХЭ; участницы из группы контроля под длительным наблюдением не находились.

Описание медицинского вмешательства

Взятие образцов эндометрия у участниц исследования проводили путем аспирационной биопсии с помощью кюретки Pipelle de Cornier (Laboratoire C.S.D., Франция) на 7–10-й день цикла по стандартной методике. Шейку матки обнажали в зеркалах, фиксировали пулевыми щипцами и после обработки дезинфицирующим раствором выполняли парацервикальную анестезию 2% раствором лидокаина. Через 5 мин без дополнительного расширения цервикального канала кюретку вводили до дна полости матки и потягивали поршень вниз, в результате чего за счет создания отрицательного давления происходило засасывание эндометрия в цилиндр на конце трубки. При извлечении кюретки избегали касания стенок влагалища.

Всем участницам основной группы выполняли жидкостную гистероскопию на 18–24-й день цикла без расширения цервикального канала под местной анестезией по общепринятой методике. В течение суток после получения биологического материала образцы эндометрия, помещенные в стерильные контейнеры с 10% раствором формалина, доставляли в лабораторию кафедры патологической анатомии им. академика А.И. Струкова Первого

A.I. Ishenko, A.L. Unanyan, E.A. Kogan, T.A. Demura, J.M. Kossovich

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Clinical and Anamnestic, Immunological, Echographic, and Hysteroscopic Features of Chronic Endometritis Associated with Impaired Reproductive Function

Background: The widespread prevalence of infertility, the low effectiveness of assisted reproductive technologies (ART), and the high incidence of chronic endometritis (CE) in infertile women determine the relevance of the considered problem. **The aim of the study** was to determine the clinical and anamnestic, laboratory, and instrumental features of CE associated with infertility and unsuccessful IVF cycles in women of reproductive age. **Materials and methods:** The study enrolled 150 women of reproductive age with morphologically established CE (main group, n=120) and without CE (control group, n=30). A subgroup I of the main group included 64 patients with infertility and IVF failures, a subgroup II – 56 fertile women. In addition to anamnesis collection and identification of CE clinical features, all patients underwent infectious screening, immunological and immunohistochemical analysis, ultrasound examination of pelvic organs with dopplerometry, and office hysteroscopy. A comparative analysis of the data obtained from subgroups of the main group was conducted. **Results:** Histological study of endometrial pipelle-biopsy specimens on the 7–10th day of the cycle revealed CE in all patients of the main group. We found prevalence of mean duration of CE in the subgroup I relative to subgroup II — 5.5±0.06 years and 2.4±0.07 years, respectively (p<0.001). Infectious screening showed that 58 (90.6%) patients of the I subgroup had sterile endometrial seeding which was 16.9 times higher than in subgroup II (p<0.0001). Immunological analysis determined the presence of AEAT in all patients of the subgroup I, 43 of which (67.2%) were above 265 U/ml, while 51 (91.1%) of subgroup II had no AEAT (p<0.001). Immunohistochemical analysis of the endometrium on the 18th–24th day of the cycle established high expression of CD₁₆, CD₂₀, CD₅₆, and HLA-DR₁₁ in 58 (90.6%) patients of the subgroup I, whereas in 54 patients (96.4%) of II subgroup high expression of CD₁₆ and CD₂₀ with low amount of CD₅₆- and HLA-DR₁₁-positive cells was registered (p<0.001). We determined prognostically significant clinical and anamnestic risk factors predisposing to the development of infertility in patients with CE (p<0,05). We revealed certain echographic, dopplerometric, and hysteroscopic criteria of CE demonstrating the critical disruption of endometrial receptivity in infertile women. **Conclusion:** Most patients (90.6%) with infertility had autoimmune component of CE characterized by prolonged (more than 5 years) course, high serum level of AEAT, sterile endometrial crops, and high expression of inflammation markers CD₁₆, CD₂₀, CD₅₆ and HLA-DR₁₁.

Key words: chronic endometritis, infertility, IVF failure, antiendometrial antibodies, autoimmune endometritis, CD₁₆, CD₂₀, CD₅₆ and HLA-DR₁₁. (For citation: Ishenko AI, Unanyan AL, Kogan EA, Demura TA, Kossovich JM. Clinical and Anamnestic, Immunological, Echographic and Hysteroscopic Features of Chronic Endometritis Associated with Impaired Reproductive Function. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2018;73(1):5–15. doi: 10.15690/vramn927)

МГМУ имени И.М. Сеченова для выполнения морфологического и иммуногистохимического исследований.

Исходы исследования

Основные конечные точки

Основными исходами проведенного исследования были гистологическая верификация ХЭ; средняя продолжительность ХЭ; стерильные посевы эндометрия; сывороточный уровень антиэндометриальных антител (АЭАТ); экспрессия маркеров местного иммунитета CD₁₆, CD₂₀, CD₅₆ и HLA-DR_{II} в эндометрии.

При верификации ХЭ оценивали такие гистологические его критерии, как характер (очаговый/диффузный) лимфоплазмочитарной инфильтрации, склероз стромы и фиброз стенок спиральных артерий.

Среднюю продолжительность заболевания оценивали с момента морфологической верификации ХЭ с учетом результатов имевшегося на руках у пациенток ранее выполненного гистологического исследования эндометрия, установившего его наличие.

Стерильные посевы эндометрия выявляли при инфекционном скрининге путем количественной и видовой оценки состава микрофлоры полости матки.

Для выявления аутоиммунного компонента ХЭ измеряли уровень циркулирующих в периферической крови женщин органоспецифических АЭАТ [9], а также производили подсчет в эндометрии количества лимфоцитов, экспрессирующих маркеры естественных клеток-киллеров CD₁₆ и CD₅₆, зрелых В-лимфоцитов CD₂₀ и маркер активации HLA-DR_{II}.

Дополнительные конечные точки

Дополнительные исходы исследования: факторы риска развития бесплодия при ХЭ; эхографические критерии ХЭ; неравномерность маточной перфузии и доплерометрические показатели кровотока при ХЭ; гистероскопические критерии ХЭ.

Для определения прогностически значимых факторов риска развития бесплодия при ХЭ оценивали данные анамнеза и клинической картины заболевания, обращая особое внимание на жалобы, количество перенесенных внутриматочных вмешательств, характер менструальной (возраст начала менархе, регулярность и продолжительность менструального цикла) и репродуктивной (количество самопроизвольных выкидышей, искусственных аборт и преждевременных родов, послеродовой и постабортный острый эндометрит) функций, особенности половой жизни (возраст начала половой жизни и количество половых партнеров), продолжительность использования внутриматочной контрацепции, наличие репродуктивно значимых инфекций и сопутствующей гинекологической патологии.

При ультразвуковом исследовании органов малого таза регистрировали эхографические критерии ХЭ: несоответствие эхоструктуры эндометрия фазе цикла, расширение полости матки воспалительным экссудатом и/или пузырьками газа, истончение эндометрия <8 мм, неоднородная структура эндометрия, волнистость центрального М-эхо, участки повышенной эхогенности в зоне срединного М-эхо, гиперэхогенные включения в базальном слое эндометрия, разрывы в линейной структуре эндометрия, варикозное расширение вен миометрия (>3 мм) и параметрия (>5 мм) [10].

При выполнении цветового доплеровского картирования (ЦДК) сосудов матки изучали равномерность маточной перфузии на основании сопоставления частот визуализации всех мелких ветвей маточных артерий друг

с другом. Допплерометрический анализ кровотока проводили с оценкой скоростных показателей и углозависимых индексов в основном стволе и мелких ветвях маточных артерий в I и II фазы цикла [11].

При выполнении гистероскопии фиксировали следующие критерии ХЭ: неравномерную толщину и окраску эндометрия, его бледность или гиперемию, истончение или очаговую гиперплазию, наличие точечных кровоизлияний, полиповидных разрастаний и внутриматочных синехий [8].

Анализ в подгруппах

С учетом возможности реализации репродуктивной функции 120 пациенток основной группы с морфологически верифицированным ХЭ условно были разделены на 2 подгруппы:

- I подгруппа — с нарушением репродуктивной функции в виде бесплодия и неудач в программах ВРТ;
- II подгруппа — с сохраненной фертильностью.

Подгруппы формировались ретроспективно с учетом факта самостоятельного наступления беременности в течение 1 года с момента окончания комплексной терапии ХЭ.

Для анализа структурных особенностей эндометрия у пациенток с ХЭ дополнительно была сформирована контрольная группа, в которую вошли 30 женщин репродуктивного возраста с морфологически подтвержденным отсутствием патологических процессов эндометрия. Пайпель-биопсия эндометрия у пациенток группы контроля проводилась на 18–24-й день цикла при подозрении, по данным проведенного ранее УЗИ, на гиперпластические процессы в полости матки.

Методы регистрации исходов

Все жалобы и данные анамнеза регистрировались в разработанной нами Индивидуальной карте обследования пациенток.

Инфекционный статус оценивали путем бактериоскопического и бактериологического исследований и диагностики методом полимеразной цепной реакции возбудителей инфекций, передающихся половым путем, в отделяемом влагалища, цервикального канала и эндометрия.

Определение сывороточного уровня АЭАТ производили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием в качестве диагностикума микросомальной фракции стромальных клеток эндометрия. Количество АЭАТ оценивали относительно верхнего и нижнего пороговых значений, равных 265 и 210 Ед/мл соответственно [12].

Ультразвуковое исследование органов малого таза с ЦДК выполняли трансвагинальным датчиком с частотой 6,5–7 МГц на аппаратах Siemens (Германия), Acuson 128 XP 10 (США) и Dornier AI 5200 (Германия) в I (на 5–7-й день) и II (на 18–24-й день) фазы цикла.

Гистероскопию с биопсией эндометрия осуществляли на 18–24-й день цикла посредством офисного гистероскопа TROPHY score по CAMPO и биопсийных щипцов фирмы Karl Storz (Германия).

Из доставленных в лабораторию биоптатов эндометрия готовили серийные парафиновые срезы, которые фиксировали на полилизинных стеклах (Mainzel Glaser, Polylysine, Германия). Для морфологической оценки окрашенные гематоксилином и эозином препараты изучали посредством световой микроскопии при 200-кратном увеличении.

Для постановки иммуногистохимических реакций срезы депарафинировали и обрабатывали по стандартному методу иммуногистохимии с термической демаскировкой антигенов. В качестве первичных специфических антител использовали моноклональные антитела к CD₁₆ и CD₅₆ (клоны 2H7 и 1B6 фирмы Novocastra, Великобритания), CD₂₀ (клон L26 фирмы DAKO, Дания) и HLA-DR_{II} (клон LN-3 фирмы Novocastra, Великобритания), выявляемые в виде коричневого окрашивания структур клеток и экстрацеллюлярного матрикса посредством световой микроскопии при 400-кратном увеличении. Оценка результатов проводилась полуколичественным методом путем подсчета положительно окрашенных клеток в 5 полях зрения: высокая экспрессия CD₅₆ в эндометрии (более 10 клеток в поле зрения) указывала на аутоиммунный процесс, причем в сочетании с низким количеством CD₁₆- и HLA-DR_{II}-позитивных клеток — в стадии ремиссии, а на фоне их высокой экспрессии — в стадии обострения [4, 13].

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен Межвузовским комитетом по этике при Ассоциации медфармвузов России (выписка из протокола № 11-11 от 15.12.2011).

8

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных

Обработка полученных данных выполнена с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows v. 7.0 компании StatSoft Inc. (США, 2006) с применением параметрических методов статистики путем расчета *t*-критерия достоверности Стьюдента для средних и относительных величин [14]. Наличие корреляционных взаимосвязей между признаками устанавливали методом квадратов и ранговым методом с расчетом коэффициента корреляции Пирсона *r* [15].

Выявление прогностически значимых показателей производили посредством ROC-анализа (Receiver Operating Characteristic), при котором по вычисленному значению площади под кривой AUC (Area Under Curve) оценивали качество проверяемой модели: отличное — AUC=0,9–1,0; очень хорошее — AUC=0,8–0,9; хорошее — AUC=0,7–0,8; среднее — AUC=0,6–0,7 и не-

удовлетворительное — AUC<0,6. Для проверки моделей рассчитывали их чувствительность (Sensitivity, *Se*), специфичность (Specificity, *Sp*) и точность.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Объектом исследования стали 150 пациенток детородного возраста с морфологически верифицированным ХЭ (основная группа, *n*=120) и без него (контрольная группа, *n*=30). У 64 пациенток основной группы имелось нарушение репродуктивной функции в виде бесплодия и неудачных попыток ЭКО (I подгруппа), тогда как у остальных 56 женщин основной группы фертильность была сохранена (II подгруппа).

Все пациентки основной группы были обследованы по единой схеме, включавшей в себя инфекционный скрининг урогенитального тракта, иммунологический анализ крови, ультразвуковое исследование органов малого таза с ЦДК, офисную гистероскопию, а также иммуногистохимическое исследование пайпель-биоптатов эндометрия. Образцы эндометрия от пациенток группы контроля были подвергнуты морфологическому и иммуногистохимическому исследованиям.

Математические расчеты и сравнительный анализ были проведены только внутри основной группы между I и II ее подгруппами.

Пациентки обеих подгрупп были сопоставимы по возрасту и соматическому статусу. Средний возраст женщин соответствовал среднему репродуктивному периоду: 31,9±0,71 года — в I подгруппе, 30,2±0,88 года — во II (*p*>0,05).

Основные результаты исследования

Морфологическая верификация ХЭ была произведена путем гистологического исследования пайпель-биоптатов эндометрия, полученных на 7–10-й день цикла, или при повторном пересмотре имевшихся на руках у пациенток архивных стекол. Гистологическая картина соответствовала полному симптомокомплексу ХЭ: наличие в базальном и функциональном слоях эндометрия преимущественно вокруг желез и спиральных артерий мононуклеарных воспалительных инфильтратов, состоявших из лимфоцитов, макрофагов и плазмочитов и окруженных фибробластами. В отличие от II подгруппы у пациенток

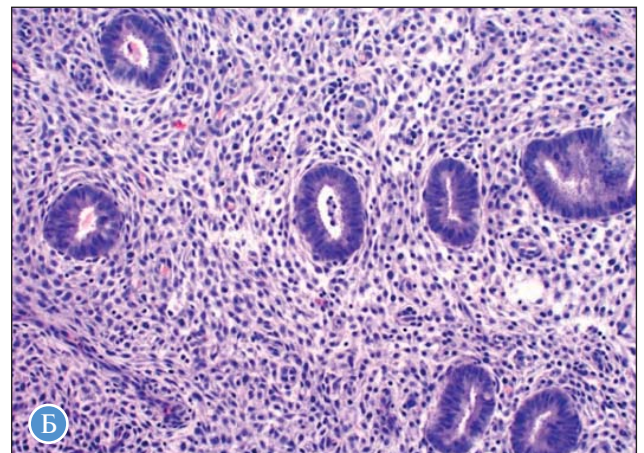
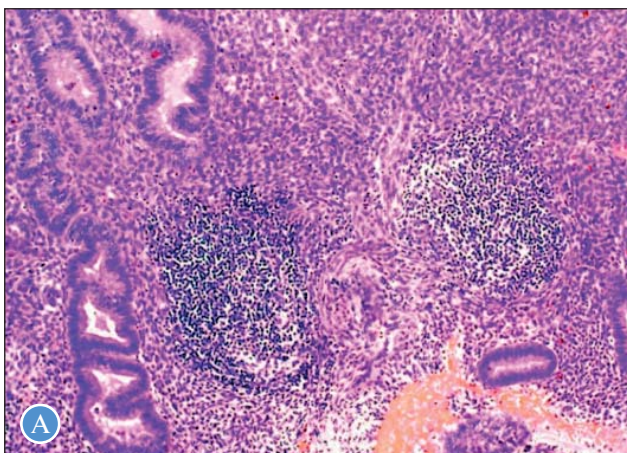


Рис. 1. Отличительные морфологические признаки хронического эндометрита у пациенток I подгруппы: диффузная лимфогиистоплазмочитарная инфильтрация с формированием лимфоидных фолликулов вокруг желез и сосудов эндометрия (А); очаговый фиброз стромы эндометрия с уплотнением стенок спиральных артерий и развитием периваскулярного фиброза (Б); окраска гематоксилином и эозином

Примечание. А —×100; Б — ×200.

Таблица 1. Длительность течения заболевания у пациенток с хроническим эндометритом

Длительность заболевания	Подгруппа I (n=64)		Подгруппа II (n=56)	
	абс.	%	абс.	%
До 3 лет	4	6,3*	46	82,1
От 3 до 5 лет	7	10,9	8	14,3
Более 5 лет	53	82,8*	2	3,6*
Средняя продолжительность ХЭ, лет	5,5±0,06*		2,4±0,07*	

Примечание. * — разница показателей между подгруппами I и II статистически достоверно значима. ХЭ — хронический эндометрит.

I подгруппы выявлялась не очаговая, а диффузная лимфоплазмоцитарная инфильтрация эндометрия в сочетании с очаговым склерозом его стромы и периваскулярным фиброзом спиральных артерий с утолщением их стенок (рис. 1).

Средняя продолжительность ХЭ достоверно преобладала у пациенток I подгруппы, составив 5,5±0,06 года, тогда как во II подгруппе — 2,4±0,07 года ($p < 0,001$) (табл. 1).

Нами установлена прямая умеренная корреляционная зависимость между длительностью течения ХЭ и частотой развития бесплодия на его фоне ($r=0,53$ при $p < 0,001$) (рис. 2).

При проведении ROC-анализа относительно прогностической значимости длительности течения ХЭ для развития бесплодия рассчитана математическая модель «очень хорошего» качества ($AUC=0,819 \pm 0,034$) с точкой «cut-off», равной 5 годам (Se 84,4%, Sp 91,1%, точность 87,5%) (рис. 3).

По результатам микроскопии окрашенных по Граму мазков не выявлено значимых различий в составе биоценоза влагалища ($p > 0,05$). При изучении состава микрофлоры отделяемого из цервикального канала установлено достоверное преобладание условно-патогенных микроорганизмов в I подгруппе относительно II подгруппы — 36/64 (56,3%) и 21/56 (37,5%) случаев соответственно [$p=0,0386$; относительный риск (ОР) = 1,50; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,01–2,20], преимущественно в форме бактериально-вирусных ассоциаций с достоверной разницей между подгруппами ($p=0,023$; ОР=1,31; 95% ДИ 1,03–1,68). Специфические возбудители встречались в цервикальном канале у 23/64 (35,9%) пациенток I подгруппы и 28/56 (50,0%) женщин II подгруппы, причем чаще других (14,3–25,0% случаев) диагностировали *Chlamydia trachomatis* и *Candida albicans* без статистических различий между подгруппами ($p > 0,05$).

Изучение состава микрофлоры полости матки при ХЭ выявило достоверное 17-кратное преобладание частоты стерильных посевов эндометрия в подгруппе с бесплодием по сравнению с фертильными женщинами, отмеченное в 58/64 (90,6%) и 3/56 (5,4%) случаях соответственно ($p < 0,0001$; ОР=16,92; 95% ДИ 5,61–51,01). В остальных образцах эндометрия регистрировались представители условно-патогенной флоры — *Enterococcus*, *Escherichia coli*, *Corynebacterium* и *Ureaplasma urealyticum* и специфические возбудители *Herpes simplex virus II*, *C. trachomatis*, *C. albicans* и *Cytomegalovirus*, преобладавшие во II подгруппе в 8 и 12 раз соответственно ($p < 0,001$).

АЭАТ определялись при ХЭ у всех пациенток с бесплодием, тогда как у 51/56 (91,1%) фертильной женщины они полностью отсутствовали ($p < 0,001$). У 43/64 (67,2%) пациенток I подгруппы уровень АЭАТ превышал 265 Ед/мл, что свидетельствовало о наличии у них аутоиммунного компонента ХЭ, тогда как у 17/64 (26,6%) женщин ко-

личество АЭАТ находилось в интервале от 210 до 265 Ед/мл и указывало на высокую вероятность аутоиммунного синдрома (табл. 2).

Установлена сильная прямая корреляционная зависимость между длительностью течения ХЭ и сывороточным уровнем АЭАТ при бесплодии ($r=0,7304$ при $p < 0,0001$) (рис. 4).

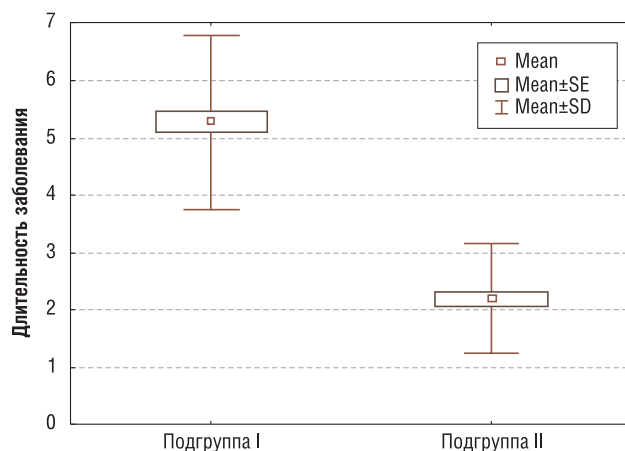


Рис. 2. Корреляционная зависимость между длительностью течения хронического эндометрита и частотой развития бесплодия у пациенток исследуемых подгрупп ($r=0,53$; $p < 0,001$)

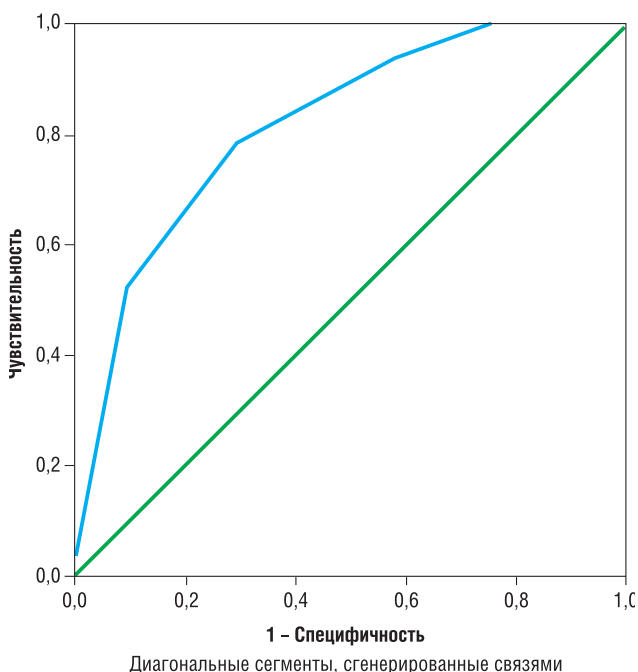


Рис. 3. ROC-кривая для математической модели «длительность течения хронического эндометрита — развитие бесплодия на фоне хронического эндометрита» ($AUC=0,819 \pm 0,034$)

Таблица 2. Количественное распределение антиэндометриальных антител в крови у пациенток с хроническим эндометритом

Уровень АЭАТ в сыворотке крови	Подгруппа I (n=64)		Подгруппа II (n=56)		p	ОР	95% ДИ
	абс.	%	абс.	%			
Отсутствие АЭАТ	0	0*	51	91,1*	0,0001	0,02	0,01–0,12
<210 Ед/мл	4	6,2	3	5,3	0,8346	1,17	0,27–4,99
210–265 Ед/мл	17	26,6*	2	3,6*	0,0002	7,44	1,80–30,79
>265 Ед/мл	43	67,2*	0	0*	0,0001	37,63	5,35–264,44

Примечание. * — разница показателей между подгруппами I и II статистически достоверно значима. АЭАТ — антиэндометриальные антитела.

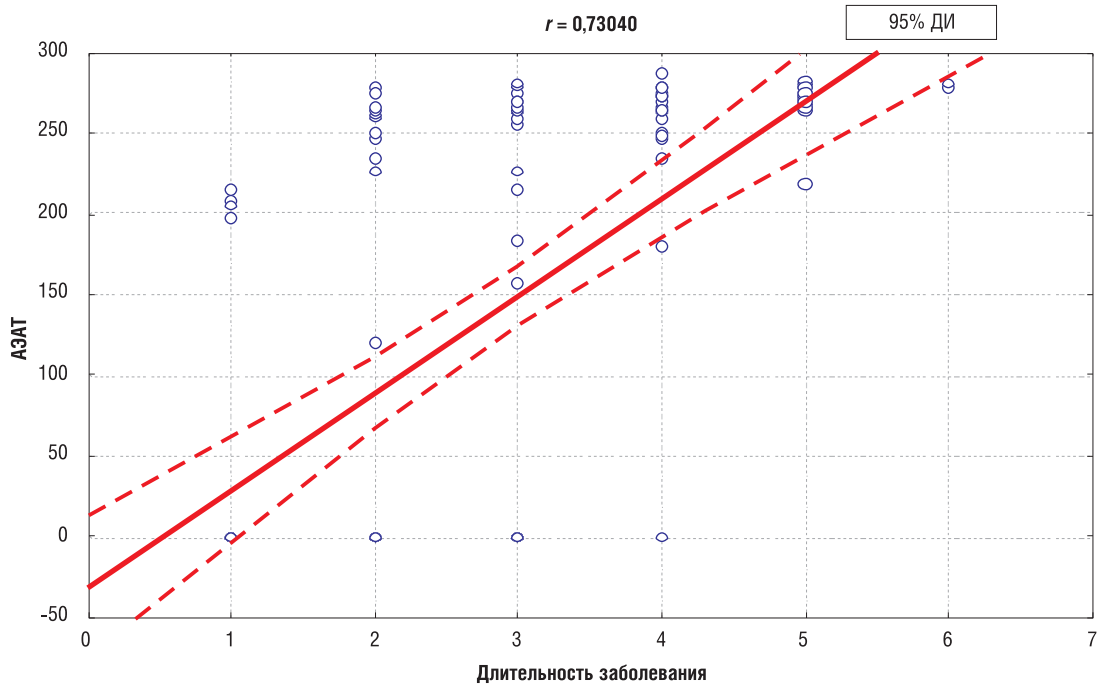


Рис. 4. Корреляционная взаимосвязь между сывороточным уровнем антиэндометриальных антител и длительностью течения хронического эндометрита у пациенток с бесплодием

Примечание. АЭАТ — антиэндометриальные антитела.

При проведении ROC-анализа относительно прогностической значимости сывороточного уровня АЭАТ для развития ассоциированного с ХЭ бесплодия получена математическая модель «отличного» качества (AUC=0,978±0,010) с точкой «cut-off» в 265 Ед/мл (Se 95,3%, Sp 96,4%, точность 95,8%) (рис. 5).

По результатам иммуногистохимического исследования эндометрия на 18–24-й день цикла выявлено достоверное превалирование высокой экспрессии CD₁₆, CD₂₀, CD₅₆ и HLA-DR_{II} в I подгруппе относительно II подгруппы — в 58/64 (90,6%) и 2/56 (3,6%) случаях соответственно, что свидетельствовало о наличии у женщин I подгруппы активного ХЭ с аутоиммунным компонентом в стадии обострения (p<0,001; ОР=25,38; 95% ДИ 6,49–99,19) (табл. 3; рис. 6). При этом у 43/64 (67,2%) женщин I подгруппы с высокой экспрессией в эндометрии маркеров воспаления сывороточный уровень АЭАТ превышал 265 Ед/мл, тогда как у 15/64 (23,4%) пациенток I подгруппы и у обеих женщин II подгруппы титр АЭАТ находился в пределах 210–265 Ед/мл. С другой стороны, у 6/64 (9,4%) пациенток I подгруппы и 54/56 (96,4%) женщин II подгруппы была зарегистрирована высокая экспрессия в эндометрии CD₁₆ и CD₂₀ на фоне малого количества CD₅₆- и HLA-DR_{II}-позитивных клеток, что подтверждало ремиссию выявленного ранее ХЭ без аутоиммунного компонента (p<0,001; ОР=0,10; 95% ДИ

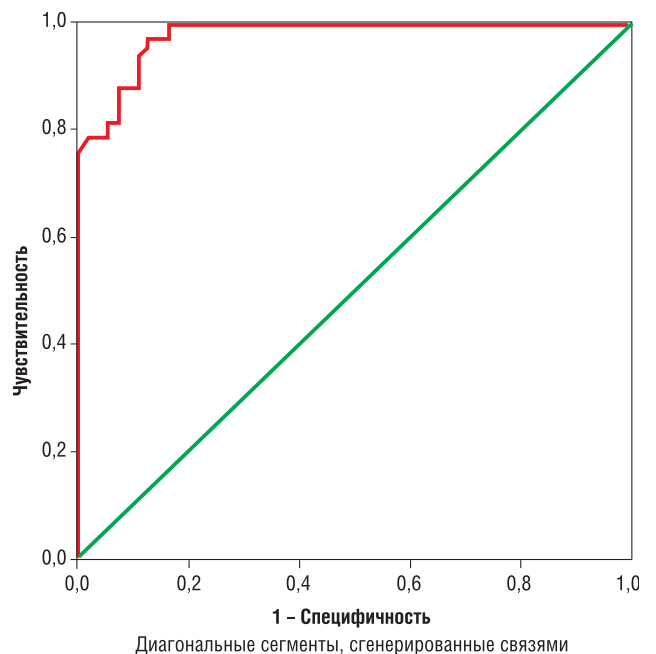


Рис. 5. ROC-кривая для математической модели «сывороточный уровень антиэндометриальных антител — развитие бесплодия на фоне хронического эндометрита» (AUC=0,978±0,010)

Таблица 3. Экспрессия CD₁₆, CD₂₀, CD₅₆ и HLA-DR_{II} в эндометрии у пациенток групп исследования

Распределение CD ₁₆ , CD ₂₀ , CD ₅₆ и HLA-DR _{II} в эндометрии (количество клеток в п/зр.)	Подгруппа I (n=64)		Подгруппа II (n=56)		Контроль (n=30)		p	ОР	95% ДИ
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
CD ₁₆ , CD ₂₀ , CD ₅₆ и HLA-DR _{II} >10	58	90,6*	2	3,6*	0	0	0,0000	25,38	6,49–99,19
CD ₁₆ , CD ₂₀ >10, CD ₅₆ и HLA-DR _{II} <10	6	9,4*	54	96,4*	0	0	0,0000	0,10	0,05–0,21
CD ₁₆ , CD ₂₀ , CD ₅₆ и HLA-DR _{II} <10	0	0*	0	0*	30	100*	0,0000	0,02	0,00–0,11

Примечание. * — разница показателей между группами статистически достоверно значима.

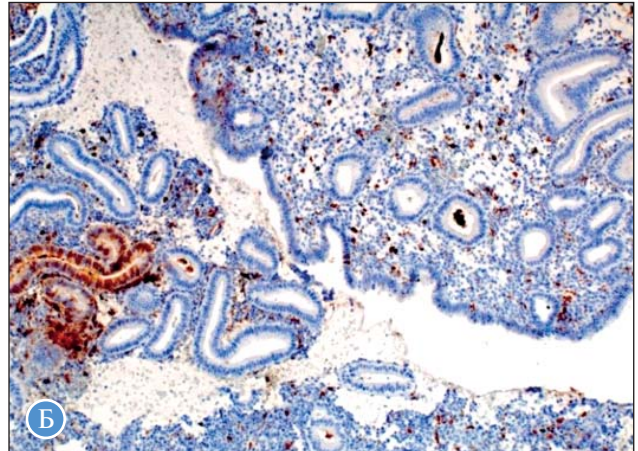
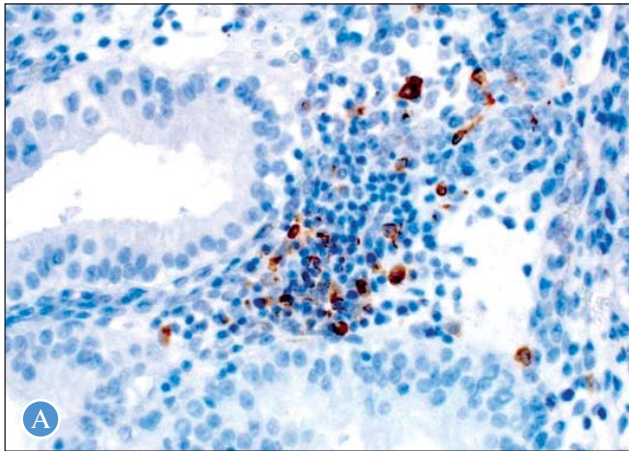


Рис. 6. Высокая экспрессия CD₁₆ (А) и HLA-DR_{II} (Б) в эндометрии при хроническом эндометрите в I подгруппе; иммунопероксидазная реакция

Примечание. А — ×400; Б — ×100.

0,05–0,21). АЭАТ у 51/56 (91,1%) женщины II подгруппы отсутствовали, а у остальных пациенток обеих подгрупп выявлялись в количестве менее 210 Ед/мл. Отрицательная экспрессия маркеров воспаления в контрольных образцах эндометрия подтверждала отсутствие ХЭ (рис. 7).

Дополнительные результаты исследования

Анализ жалоб при ХЭ выявил превалирование симптомов менструальной дисфункции у 3/4 женщин основной группы без достоверной разницы между ее подгруппами, причем в 1/3 случаев — в форме перименструальных кровянистых выделений (табл. 4). Значимые различия между подгруппами касались только частоты выявления дисменореи и бессимптомного течения ХЭ, отмеченные у 42/64 (65,6%) и 20/64 (31,3%) пациенток I подгруппы и 17/56

(30,4%) и 9/56 (16,1%) женщин II подгруппы соответственно (p<0,001; ОР=2,16; 95% ДИ 1,40–3,34 и p=0,0479; ОР=1,94; 95% ДИ 1,02–3,92).

Анализ перенесенных оперативных вмешательств при ХЭ показал достоверное преобладание среднего количества операций на одну пациентку с бесплодием относительно фертильных женщин — 2,6±0,7 и 0,68±0,14 вмешательств соответственно (p<0,001; ОР=2,43; 95% ДИ 1,78–3,33). Внутриматочные манипуляции, выполненные при подозрении на гиперпластические процессы эндометрия, были зарегистрированы в 1/3 случаев без значимой разницы между подгруппами (p>0,05). Однако многократно произведенные выскабливания полости матки достоверно превалировали в I подгруппе, где они были отмечены двукратно в 14/73 (38,4%) и трехкратно —

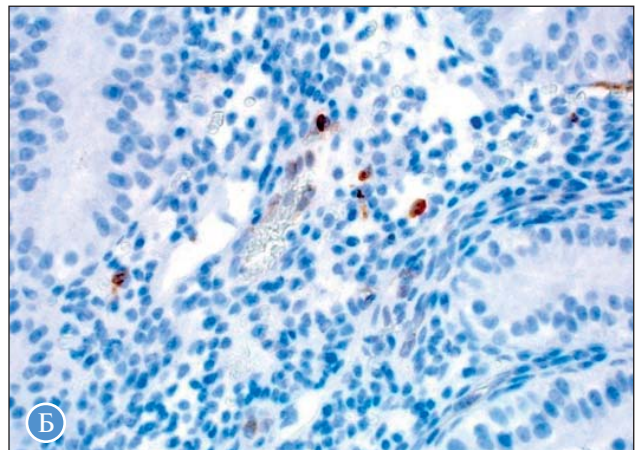
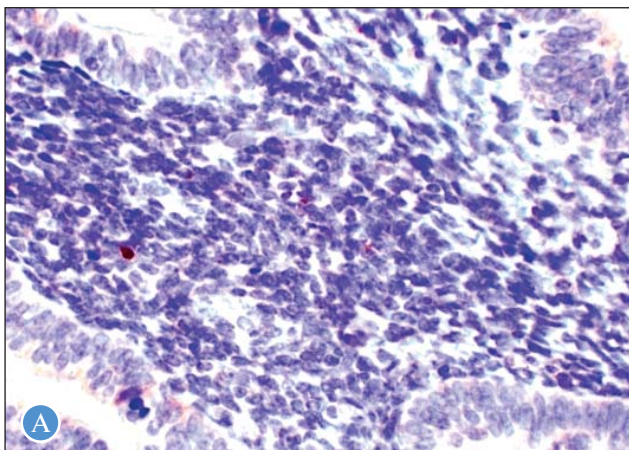


Рис. 7. Крайне низкая экспрессия CD₁₆ (А) и CD₂₀ (Б) в эндометрии в группе контроля; иммунопероксидазная реакция

Примечание. А, Б — ×400.

Таблица 4. Клиническая картина у пациенток с хроническим эндометритом

Жалобы пациенток	Подгруппа I (n=64)		Подгруппа II (n=56)		p	ОР	95% ДИ
	абс.	%	абс.	%			
Нарушения менструальной функции:	45	70,3	43	76,8	0,4217	0,92	0,74–1,13
• нерегулярный цикл	15	23,4	12	21,4	0,7926	1,09	0,56–2,14
• перименструальные кровянистые выделения	21	32,8	20	35,7	0,7389	0,92	0,56–1,51
• обильные менструации	9	14,1	11	19,4	0,4176	0,72	0,32–1,60
• болезненные менструации	42	65,6*	17	30,4*	0,0001	2,16	1,40–3,34
Боли внизу живота	17	26,6	10	17,9	0,2499	1,49	0,74–2,98
Патологические выделения из половых путей	16	25,0	18	32,1	0,3890	0,78	0,44–1,38
Болезненный половой акт	13	20,3	10	17,9	0,7328	1,14	0,54–2,39
Отсутствие жалоб	21	32,8*	9	16,1*	0,0479	1,94	1,02–3,92

Примечание. * — разница показателей между подгруппами I и II статистически достоверно значима.

в 5/73 (20,5%) случаях, тогда как у 12/14 (85,7%) женщин II подгруппы зафиксировано их однократное выполнение ($p < 0,001$).

Оценка менструальной функции при ХЭ показала достоверные различия между подгруппами только относительно частоты выявления дисменореи и скудных менструальных выделений, зафиксированных в 47/64 (73,4%) и 17/64 (26,6%) случаях в I подгруппе и 19/56 (33,9%) и 2/56 (3,6%) случаях во II подгруппе соответственно ($p < 0,05$; ОР=1,93; 95% ДИ 1,29–2,90 и $p < 0,001$; ОР=7,44; 95% ДИ 1,80–30,79).

Анализ репродуктивной функции при ХЭ установил значимое преобладание среднего количества беременностей на одну женщину во II подгруппе по сравнению с I — $5,9 \pm 0,26$ и $4,5 \pm 0,15$ беременностей соответственно ($p < 0,001$). Достоверные различия коснулись и исходов наступивших в анамнезе беременностей: в I подгруппе родами завершилось 87/291 (29,9%) беременностей, самопроизвольно прервались 84/291 (28,9%), а искусственному прерыванию были подвергнуты 111/291 (38,1%) из них, тогда как во II подгруппе аналогичные показатели составили 263/331 (79,5%), 23/331 (6,9%) и 39/331 (11,8%) соответственно ($p < 0,001$). Искусственные аборт и самопроизвольные выкидыши преобладали в I подгруппе — у 62/64 (96,9%) и 47/64 (73,4%) пациенток соответственно, преимущественно в форме двух- и трехкратных прерываний беременности, тогда как во II подгруппе они встречались в 1,9 раз реже (у 78,9% женщин) с преобладанием однократного их выполнения ($p < 0,001$). Преждевременные роды встречались в 3 раза чаще в I подгруппе — 27/87 (31,0%) случаев относительно 29/263 (12,5%) во II подгруппе ($p < 0,01$). Острый эндометрит после аборта, выкидыша или родов развивался достоверно чаще в I подгруппе — в 103/111 (92,8%), 52/84 (61,9%) и 29/87 (33,3%) случаях, тогда как во II подгруппе он встречался в среднем в 2,5 раза реже — в 15/39 (38,5%), 10/23 (37,0%) и 27/263 (10,3%) случаях соответственно ($p < 0,01$). Неудачные попытки ЭКО регистрировались в I подгруппе в количестве $1,6 \pm 0,09$ циклов на пациентку.

Оценка сексуальной функции установила достоверное преобладание раннего (до 18 лет) начала половой жизни и полигамных половых отношений со сменой более 5 партнеров в I подгруппе — в 39/64 (60,9%) и 45/64 (70,3%) случаях соответственно, тогда как у 33/56

(58,9%) женщин II подгруппы зарегистрировано своевременное начало половой жизни ($p < 0,05$; ОР=1,48; 95% ДИ 1,02–2,15), а полигамные отношения имели место в 24/56 (42,9%) случаях ($p < 0,01$; ОР=1,64; 95% ДИ 1,17–2,31).

Анализ средств контрацепции выявил использование внутриматочной спирали у 22/64 (34,4%) пациенток с бесплодием, причем у 19/22 (86,4%) из них — в течение более 5 лет, против 5/56 (8,9%) фертильных женщин, из которых у 4 — на протяжении менее 5 лет ($p < 0,01$).

Репродуктивно значимые инфекции встречались в анамнезе у 1/2 пациенток с ХЭ с достоверным преобладанием их сочетанных форм при бесплодии — 25/34 (73,5%) относительно 10/23 (43,5%) женщин с сохраненной фертильностью ($p < 0,05$). В структуре инфекций, передающихся половым путем, в 1/6–1/3 случаях преобладали хламидиоз, кандидоз, уреоплазмоз и генитальный герпес без достоверной разницы между подгруппами ($p > 0,05$).

Отягощенный гинекологический анамнез выявлен у каждой второй пациентки с ХЭ с двукратным преобладанием сочетанных форм в I подгруппе — 26/64 (40,6%) относительно 11/56 (19,6%) случаев во II подгруппе ($p < 0,05$). В структуре гинекологических заболеваний преобладали воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), отмеченные у 37/64 (57,8%) пациенток I подгруппы и 15/56 (26,8%) женщин II подгруппы ($p < 0,05$). Среди ВЗОМТ в I подгруппе достоверно преобладали острый эндометрит и хронический сальпингоофорит, отмеченные в 20/64 (31,3%) и 17/64 (26,6%) случаях, тогда как во II подгруппе они регистрировались в 5/56 (8,9%) и 7/56 (12,5%) случаях соответственно ($p < 0,01$).

Таким образом, наиболее прогностически значимыми клинико-анамнестическими факторами, предрасполагающими к развитию бесплодия при ХЭ, являются дисменорея; самопроизвольные выкидыши и многократные искусственные аборты; преждевременные роды; после родовые и постабортные воспалительные осложнения; раннее начало половой жизни, полигамный характер половых отношений; длительное (более 5 лет) использование внутриматочной спирали; многократные внутриматочные вмешательства; сочетание нескольких инфекций, передающихся половым путем; воспалительные заболевания органов малого таза в форме сальпингоофорита и острого эндометрита.

Корреляционный анализ Пирсона выявил умеренную прямую зависимость между сывороточным уровнем АЭАТ и всеми вышеперечисленными факторами риска развития бесплодия на фоне ХЭ ($r=0,395-0,632$ при $p<0,01$).

Эхографические признаки ХЭ визуализировались статистически чаще при бесплодии — в 58/64 (90,6%) случаях относительно 36/56 (64,3%) при сохраненной фертильности ($p=0,005$; ОР=1,41; 95% ДИ 1,13–3,48). В I подгруппе в I фазе цикла достоверно преобладали волнистость центрального М-эхо, истончение эндометрия и его неоднородная структура, гиперэхогенные включения в базальном слое эндометрия, участки повышенной эхогенности в зоне срединного М-эхо и разрывы в линейной его структуре, тогда как во II фазе к этим признакам присоединялись еще несоответствие эхоструктуры эндометрия дню цикла с истончением М-эхо менее 8 мм. Описанные критерии ХЭ регистрировались у 3/5–4/5 пациенток I подгруппы, тогда как во II подгруппе — реже чем в 1/3 случаев, а разрывы в структуре эндометрия не выявлены ни в одном случае ($p<0,05$).

Методом ЦДК сосудов матки установлено снижение кровотока в магистральных ветвях маточных артерий при ХЭ во II фазу цикла относительно нормативных значений [1, 16]. Нарушение равномерности маточной перфузии с выраженным снижением кровотока в базальных и спиральных артериях эндометрия зарегистрировано у 53/64 (82,8%) пациенток I подгруппы, что достоверно чаще, чем у женщин II подгруппы — у 8/56 (14,3%) ($p<0,001$; ОР=5,80; 95% ДИ 3,02–11,12) (табл. 5). Скоростные показатели кровотока и уголнезависимые индексы в маточных сосудах достоверно отличались от нормативных значений лишь у пациенток I подгруппы во II фазе цикла, где установлено трехкратное снижение среднего значения V_{min} в правой (до $0,04\pm 0,01$ м/с) и левой (до $0,05\pm 0,03$ м/с) маточных артериях ($p<0,05$) на фоне одновременного повышения индексов кривых скоростей кровотока PI (Pulsation index), RI (Resistance index), S/D (Systolic/Diastolic ratio) в 1,3 раза на уровне радиальных (до $1,68\pm 0,06$, $0,49\pm 0,02$ и $2,65\pm 0,05$ соответственно), базальных ($0,79\pm 0,04$, $0,47\pm 0,03$ и $2,05\pm 0,06$) и спиральных (до $0,46\pm 0,05$, $0,51\pm 0,03$ и $1,67\pm 0,12$) артерий ($p<0,01$).

Гистероскопические критерии ХЭ достоверно преобладали в 2,5 раза в I подгруппе относительно II подгруппы — у 49/64 (76,6%) и 17/56 (30,4%) пациенток соответственно ($p=0,0000$; ОР=2,52; 95% ДИ 1,66–3,84). При бесплодии в 3,5 раза чаще — в 1/5–1/2 случаев — встречались неравномерная толщина и окраска эндометрия, его бледность, истончение, полиповидные разрастания

и точечные кровоизлияния в эндометрий ($p<0,02$). Гистологическая структура полипа не подтверждена ни в одном случае микрополипоза эндометрия. Внутриматочные синехии как исход длительно текущего ХЭ визуализировались только у 10/64 (15,6%) пациенток I подгруппы ($p=0,0557$; ОР=8,75; 95% ДИ 1,16–66,23).

Нежелательные явления

Во ходе проведения исследования нежелательные явления отсутствовали.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Хронический эндометрит с длительностью течения более 5 лет ассоциирован с развитием бесплодия и неэффективными программами ЭКО у женщин детородного возраста. В основе репродуктивной дисфункции на фоне ХЭ лежит присоединение к первоначально воспалительному генезу заболевания аутоиммунного компонента, что в 90,6% случаев проявляется стерильными посевами эндометрия на фоне высокой экспрессии в нем маркеров воспаления CD_{16} , CD_{20} , CD_{56} и HLA-DR_{II} и высокого сывороточного титра АЭАТ.

Обсуждение основного результата исследования

Длительность течения ХЭ является основным фактором, определяющим глубину и распространенность повреждения структур эндометрия. Сохранение имплантационной способности эндометрия на начальных этапах течения ХЭ обусловлено функционированием компенсаторного механизма, определяемого соотношением патогенных свойств персистирующего в полости матки инфекционного агента и состоянием иммунной системы женщины. Постепенное истощение описанного механизма и присоединение аутоиммунного процесса приводит к критичному нарушению рецептивности эндометрия с последующим развитием репродуктивной дисфункции. Нами установлена прогностическая значимость пятилетней продолжительности течения ХЭ относительно развития бесплодия с вероятностью 87,5%. В доступной нам современной литературе мы не встретили сообщений относительно временных критериев развития бесплодия на фоне ХЭ.

У 90,6% женщин с бесплодием, ассоциированным с аутоиммунным ХЭ, выявлялись стерильные посевы эндометрия, что достоверно в 16,9 раз превышало аналогичный показатель у женщин с сохраненной на фоне ХЭ фертильностью ($p<0,001$).

Таблица 5. Данные о визуализации сосудов матки по результатам доплерометрического исследования во II фазу цикла у пациенток с хроническим эндометритом

Допплерометрические параметры	Подгруппа I (n=64)		Подгруппа II (n=56)		p	ОР	95% ДИ
	абс.	%	абс.	%			
Визуализация аркуатных артерий	59	92,2	54	96,4	0,3114	0,96	0,88–1,04
Визуализация радиальных артерий	58	90,6	53	94,6	0,3969	0,96	0,87–1,06
Визуализация базальных артерий	29	45,3*	46	82,1*	<0,001	0,18	0,08–0,42
Визуализация спиральных артерий	11	17,2*	23	41,1*	0,0038	0,30	0,13–0,69
Неравномерность перфузии матки	53	82,8*	8	14,3*	<0,001	5,80	3,02–11,12

Примечание. * — разница показателей между подгруппами I и II статистически достоверно значима.

За аутоиммунный процесс при ХЭ свидетельствовало выявление в периферической крови всех пациенток с бесплодием АЭАТ, уровень которых превышал верхнее пороговое значение в 67,2% случаев. Нами подтверждена прогностическая значимость сывороточного титра АЭАТ более 265 Ед/мл относительно развития репродуктивной дисфункции на фоне ХЭ с вероятностью 95,8%.

Имеющаяся в современной литературе весьма немногочисленная информация относительно АЭАТ касается в основном их определения при эндометриозе и объясняет нарушение процесса имплантации при эндометриозассоциированном бесплодии под влиянием высокого сывороточного титра АЭАТ [14, 17–20].

Сообщения о выявлении АЭАТ при ХЭ встречаются в единичных отечественных работах [9, 21]. Однако установление высокой ассоциативной связи между развитием эндометриоза и ХЭ подтверждает наличие общих патогенетических механизмов формирования этих заболеваний и объясняет возможность обнаружения АЭАТ при аутоиммунном ХЭ [19].

Определение уровня АЭАТ в промежутке от 210 до 265 Ед/мл у 26,6% бесплодных женщин указывает на возможность наличия у них аутоиммунного компонента ХЭ. Выявленная нами в подобных случаях высокая экспрессия в эндометрии иммуногистохимических маркеров воспаления CD₁₆, CD₂₀, CD₅₆ и HLA-DR_{II} подтверждала наличие активного аутоиммунного ХЭ. Схожие данные по фенотипическому составу лимфоцитов в эндометрии у пациенток с ХЭ представлены в работах Е. Михниной (2003, 2009) [9, 12, 13].

Таким образом, в основе развития бесплодия и неудачных попыток ЭКО у пациенток с длительно текущим ХЭ лежит аутоиммунный процесс, при котором под влиянием возросшего в эндометрии количества естественных НК-клеток, экспрессирующих CD₁₆ и CD₅₆, и ввиду истощения каскада иммунных реакций при имплантации, а также за счет неполноценной инвазии ворсин хориона в измененный эндометрий и продолжающегося повреждающего воздействия высокого титра АЭАТ на клетки развивающегося трофобласта наблюдается гибель трофобласта и прерывание беременности [22].

Ограничения исследования

Коллектив авторов допускает, что определенное влияние на полученные результаты оказал объем выборки, однако рассчитанные значения *p* достаточны для того, чтобы говорить о достоверности выявленных нами корреляционных связей между подгруппами.

Заключение

Хронический эндометрит определяет морфофункциональное состояние эндометрия, играющее одну из ключевых ролей в успешной имплантации и последующем полноценном развитии эмбриона. Неспецифичность клинической картины, стертое атипичное течение и сложности гистологической верификации очагового ХЭ приводят к длительному бессимптомному существованию заболевания зачастую с единственным его проявлением в виде репродуктивной дисфункции.

Нами впервые были определены временные рамки развития бесплодия у пациенток с ХЭ, продолжительность течения которого с момента его морфологической верификации превышала пятилетний период. Мы уточнили многие особенности аутоиммунного процесса в эндометрии, лежащего в основе формирования ХЭ и ассоциированного с ним бесплодием, на что указывает выявление стерильных посевов эндометрия на фоне высокой экспрессии в нем маркеров воспаления CD₁₆, CD₂₀, CD₅₆ и HLA-DR_{II} и высокого сывороточного титра АЭАТ.

В исследовании выявлены прогностически значимые клиничко-anamnestические факторы риска, предрасполагающие к развитию бесплодия у пациенток с ХЭ, и определены особенности эхографической, доплерометрической и гистероскопической картин ХЭ у пациенток с бесплодием. Полученные результаты могут лечь в основу программ прегравидарной подготовки при бесплодии на фоне ХЭ с целью повышения частоты наступления клинической беременности и живорождения в программах ЭКО.

Источник финансирования

Исследование и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить. Публикуемые результаты являются частью диссертационного исследования Коссович Юлии Михайловны на тему «Клиничко-морфологические и молекулярные особенности хронического эндометрита у женщин с бесплодием», выполненного в рамках прохождения очной аспирантуры на кафедре акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета Первого МГМУ имени И.М. Сеченова в период с 2011 по 2016 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению. Руководство* / Под ред. Г.Т. Сухих, Т.А. Назаренко. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. — 784 с. [Besploдниy brak. Sovremennyye podkhody k diagnostike i lecheniyu. Rukovodstvo. Ed by G.T. Sukhikh, T.A. Nazarenko. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 784 p. (In Russ).]
2. Краснополяская К.В., Назаренко Т.А. *Клинические аспекты лечения бесплодия в браке: диагностика и терапевтические программы. Руководство*. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. — 374 с. [Krasnopol'skaya KV, Nazarenko TA. Klinicheskie aspekty lecheniya besplodiya v brake: diagnostika i terapevticheskie programmy. Rukovodstvo. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 374 p. (In Russ).]
3. Бессмертная В.С. *Морфология и иммуногистохимическая характеристика эндометрия при бесплодии*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2009. — 28 с. [Bessmertnaya VS. Morfoloicheskaya i immunogistokhimicheskaya kharakteristika endometriya pri besplodii. [dissertation abstract] Moscow; 2009. 28 p. (In Russ).]
4. Келлэт Е.П., Шуршалина А.В., Корнеева И.Е.. Роль эндометрия в неудачах реализации репродуктивной функции // *Проблемы репродукции*. — 2010. — №2 — С. 16–20. [Kellét EP, Shurshalina AV, Korneeva IE. The role of endometrium in reproductive failures. *Problemy reproduktivnoy funktsii*. 2010;(2):16–20. (In Russ).]
5. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. *Неоперативная гинекология. Руководство для врачей*. — М.: МИА; 2006. — 632 с. [Smetnik VP, Tumilovich LG. Neoperativnaya ginekologiya. Rukovodstvo dlya vrachei. Moscow: MIA; 2006. 632 p. (In Russ).]
6. Шуршалина А.В., Демур Т.А. Морфофункциональные перестройки эндометрия в «окно имплантации» // *Акушерство и гинекология*. — 2011. — №7–2 — С. 9–13. [Shurshalina AV, Demura TA. Morphofunctional changes of the endometrium in the «implantation window» // *Obstetrics and Gynecology*. — 2011. — №7–2 — С. 9–13. (In Russ).]

- Demura TA. Morphofunctional rearrangements of the endometrium during the implantation window. *Akush Ginekol (Mosk)*. 2011;(7–2):9–13. (In Russ.)]
7. Рудакова Е.Б., Лобода О.А. Хронический эндометрит в аспекте результативности программ экстракорпорального оплодотворения // *Лечащий врач*. — 2012. — №11 — С. 22–24. [Rudakova EB, Loboda OA. Khronicheskii endometrit v aspekte rezul'tativnosti programm ekstrakorporal'nogo oplodotvoreniya. *Practitioner*. 2012;(11):22–24. (In Russ).]
 8. Сухих Г.Т., Шуршалина А.В. *Хронический эндометрит. Руководство*. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. — 64 с. [Sukhikh GT, Shurshalina AV. *Khronicheskii endometrit. Rukovodstvo*. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. 64 p. (In Russ).]
 9. Михнина Е.А., Комаров Е.К., Хохлов П.П. Иммунологические аспекты хронического воспаления в эндометрии / *Материалы V Российского форума «Мать и дитя»*; Октябрь 6–10, 2003; Москва. — М.; 2003. — С. 399–400. [Mikhnina EA, Komarov EK, Khokhlov PP. Immunologicheskie aspekty khronicheskogo vospaleniya v endometrii. In: *Proceedings of the 5th Russian Forum «Mat' i ditya»*; 2003 oct 6–10; Moscow. Moscow; 2003. pp. 399–400. (In Russ).]
 10. Демидов В.Н., Гус А.И. *Эхография органов малого таза у женщин. Патология полости матки и эндометрия*. — М.; 2001. — 138 с. [Demidov VN, Gus AI. *Ekhografiya organov malogo taza u zhenshchin. Patologiya polosti matki i endometriya*. Moscow; 2001. 138 p. (In Russ).]
 11. Федорова Е.В., Липман А.Д. *Применение цветового доплеровского картирования и доплерометрии в гинекологии*. — М.: Видар; 2002. — 98 с. [Fedorova EV, Lipman AD. *Primenenie tsvetovogo dopplerovskogo kartirovaniya i dopplerometrii v ginekologii*. Moscow: Vidar; 2002. 98 p. (In Russ).]
 12. Михнина Е.А. *Морфофункциональное состояние эндометрия у женщин с бесплодием и невынашиванием беременности*: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — СПб.; 2009. — 40 с. [Mikhnina EA. *Morfofunktsional'noe sostoyanie endometriya u zhenshchin s besplodiem i nevnashivaniem beremennosti*. [dissertation abstract] St. Petersburg; 2009. 40 p. (In Russ).]
 13. Патент РФ на изобретение №2236013 / 10.02.2003. Михнина Е.А., Эллиниди В.Н., Калинина Н.М., Давыдова Н.И. Способ диагностики хронического эндометрита и характера воспаления. [Patent RUS №2236013 / 10.02.2003. Mikhnina EA, Ellinidi VN, Kalinina NM, Davydova NI. Sposob diagnostiki khronicheskogo endometrita i kharaktera vospaleniya. (In Russ).] Доступно по: <http://www.freepatent.ru/patents/2236013>. Ссылка активна на 12.12.2017.
 14. Sweet RL. Treatment strategies for pelvic inflammatory disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10(5):823–837. doi: 10.1517/14656560902823816.
 15. *Применение методов статистического анализа для изучения общественного здоровья и здравоохранения. Учебное пособие для вузов / Под ред. В.З. Кучеренко*. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. — 192 с. [Primenenie metodov statisticheskogo analiza dlya izucheniya obshchestvennogo zdorov'ya i zdavookhraneniya. *Uchebnoe posobie dlya vuzov*. Ed by V.Z. Kucherenko. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. 192 p. (In Russ).]
 16. Хачкурузов С.Г. *Ультразвуковое исследование в гинекологии. Симптоматика. Диагностические трудности и ошибки. Руководство для врачей*. — СПб.: Элби; 2001. — 456 с. [Khachkuruzov SG. *Ul'trazvukovoe issledovanie v ginekologii. Simptomatika. Diagnosticheskie trudnosti i oshibki. Rukovodstvo dlya vrachei*. St. Petersburg: Elbi; 2001. 456 p. (In Russ).]
 17. Randall GW, Bush S 2nd, Gantt PA. Serum and peritoneal fluid antiendometrial antibodies in assisted reproduction. *J Reprod Med*. 2009;54(6):353–360.
 18. Subit M, Gantt P, Broce M, et al. Endometriosis-associated infertility: double intrauterine insemination improves fecundity in patients positive for antiendometrial antibodies. *Am J Reprod Immunol*. 2011;66(2):100–107. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00973.x.
 19. Takebayashi A, Kimura F, Kishi Y, et al. The association between endometriosis and chronic endometritis. *PLoS One*. 2014;9(2):e88354. doi: 10.1371/journal.pone.0088354.
 20. Wiczorek J, Matuszewski W, Kokocinska D. [Usefulness of selected circulating biochemical markers in diagnosis and monitoring of endometriosis. (In Polish).] *Ginekol Pol*. 1999;70(3):161–165.
 21. Комаров Е.К., Михнина Е.А., Хохлов П.П. *Иммунологический метод количественного определения антител к эндометриальному антигену в сыворотке крови. Пособие для врачей / Под ред. Э.К. Айламазяна*. — СПб.; 2007. — 25 с. [Komarov EK, Mikhnina EA, Khokhlov PP. *Immunologicheskii metod kolichestvennogo opredeleniya antitel k endometrial'nomu antigenu v syvorotke krvi. Posobie dlya vrachei*. Ed by E.K. Ailamazyan. St. Petersburg; 2007. 25 p. (In Russ).]
 22. Haller-Kikkatalo K, Altmae S, Tagoma A, et al. Autoimmune activation toward embryo implantation is rare in immune-privileged human endometrium. *Semin Reprod Med*. 2014;32(5):376–384. doi: 10.1055/s-0034-1376356.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Ищенко Анатолий Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, тел.: +7 (499) 248-67-38, e-mail: 9603526@mail.ru, SPIN-код: 3294-3251, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3338-1113>

Унянян Ара Леонидович, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, e-mail: unan@yandex.ru, SPIN-код: 2996-5950, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2283-2356>

Коган Евгения Атаровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии им. акад. А.И. Струкова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, e-mail: koganevg@gmail.com, SPIN-код: 2709-2449, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1775-3060>

Демур Татьяна Александровна, доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии им. акад. А.И. Струкова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, e-mail: uursula90@gmail.com; demura-t@yandex.ru, SPIN-код: 2198-5765, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6946-6146>

Косович Юлия Михайловна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, e-mail: kjum1985@mail.ru, SPIN-код: 8644-3571, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8545-8974>