

УДК 611.664

**ХРОНИЧЕСКИЙ АУТОИММУННЫЙ ЭНДОМЕТРИТ КАК ОДНА ИЗ ГЛАВНЫХ ПРИЧИН
НАРУШЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Э.А. ОВЧАРУК

*Тульский государственный университет, медицинский институт, кафедра акушерства и гинекологии,
300028, г. Тула, ул. Болдина, д.128*

Аннотация: Изложена основная роль воспалительных заболеваний внутренних половых органов в структуре репродуктивной функции женщин, а также *хронического эндометрита* (ХЭ), как причины бесплодия маточного генеза, имеющей тенденцию к неуклонному росту. Выявлены этиологические факторы риска развития и пусковой механизм хронических воспалительных процессов в эндометрии, особенности патогенеза и клиники ХЭ. Определены критерии морфологической диагностики ХЭ, морфологические признаки ХЭ с аутоиммунным характером воспалительного процесса, различные венозологические структурно-функциональные нарушения в эндометрии. Показана значимость диагностики аутоиммунных хронических эндометритов иммуногистохимическим методом, целесообразность иммуногистохимического исследования для оценки рецепторной экспрессии и выраженности локального иммунитета в эндометрии, необходимость определения белка фертильности *альфа-2-микроглобулина* (АМГФ), наличия патогенной бактериальной и вирусной микрофлоры во влагалище, цервикальном канале и в полости матки в аспекте профилактики репродуктивных потерь и лечения бесплодия маточного генеза. Уточнена необходимость синхронизации процессов дифференциации клеток эндометрии и эмбриогенеза, влияние половых стероидов на эндометрий. Подчеркнуто важное значение особенностей клиники и диагностики ХЭ с аутоиммунными процессами для индивидуального подбора терапии, основанной на результатах ИГХИ.

Ключевые слова: аутоиммунный хронический эндометрит, бесплодие маточного генеза, иммунокомпетентные клетки, рецепторная экспрессия, гликоделин, гравидарная трансформация.

**CHRONIC AUTOIMMUNE ENDOMETRITIS ASA ONE OF THE MAIN REASONS
OF ABNORMAL REPRODUKTIVNOY FUNCTIONS
(LITERATURE REVIEW)**

E.A. OVCHARUK

*Tula State University, Medical Faculty, Department of Obstetrics and Gynecology,
str. Boldin, D. 128, Tula, 300028*

Abstract. To outline the key role of inflammatory diseases of the internal genital organs in the structure of the reproductive function of women, *chronic endometritis* (XE) as a cause of infertility of uterine origin, tending to a steady growth. Identified etiologic risk factors for XE, and trigger chronic inflammation of the endometrium, pathogenesis and clinical features of XE. The criteria for the morphological diagnosis of XE, XE morphological features with autoimmune nature of the inflammatory process, various vnenozologicheskie structural and functional abnormalities in the endometrium. The importance of diagnosing autoimmune chronic endometritis immunohistochemistry, immunohistochemical feasibility study to assess receptor expression and severity of local immunity in the endometrium, the need to identify protein fertility *alpha-2-microglobulin* (AMGF) the presence of pathogenic bacterial and viral microorganisms in the vagina, cervix and into the cavity uterus to prevent reproductive losses and infertility treatment of uterine origin. Clarified the need to synchronize the processes of cell differentiation and embryogenesis of the endometrium, the effect of sex steroids on the endometrium. The importance of clinical features and diagnosis of XE with autoimmune processes for individual selection of therapy based on the results of IGCI.

Key words: autoimmune chronic endometritis, immunocompetent cells glikodelin, graavidarnaya transformation, immunohistochemistry, aspiration biopsy, infertility.

1. Воспаление эндометрия одна из главных причин «маточного фактора» бесплодия.

Бесплодие – серьезная проблема репродуктологии, при которой имеется сочетание социального, психического неблагополучия и практически всегда физического нездоровья в семье (ВОЗ, 1979). Репродуктивное здоровье женщин является одной из острых медико-социальных проблем. Одно из ведущих мест, в структуре нарушений репродуктивной функции у женщин занимают воспалительные заболевания внутренних половых органов, вызывая значительные медицинские, социальные и экономические проблемы во всем мире [17,42,49]. Воспаление – это «...сложная сосудисто-мезенхимальная реакция на повреждение, направленное не только на ликвидацию повреждающего агента, но и на восстановление

поврежденной ткани...». Основная роль воспалительной реакции заключается в элиминации повреждающего начала и репарации повреждения. Восстановление поврежденных тканей в большей степени зависит от состояния иммунной системы, что и определяет дальнейший исход патологического процесса. К *воспалительным заболеваниям органов малого таза* (ВЗОМТ) относят воспаление матки, яичников, маточных труб, параметрия и тазовой брюшины. Изолированное поражение перечисленных отделов полового тракта в клинической практике встречается редко, так как все они связаны в единое функциональное целое. Главной причиной возникновения воспалительных заболеваний в матке и придатках являются смешанные полимикробные инфекции [49]. Микстинфекция является серьезной проблемой, так как патогенность каждого возбудителя увеличивается. Масштабы данной проблемы можно проиллюстрировать материалами ВОЗ, согласно которым риск ВЗОМТ в возрасте 15-19 лет составляет 1 из 8.

Воспалительные заболевания могут быть следствием не излеченных острых состояний, а у 80% женщин заболевание изначально имеет стертое течение и сразу верифицируется как первично хроническое. Хронические ВЗОМТ в 80-82% случаев приводят к бесплодию, у 40-43% больных вызывают нарушение менструальной функции. Заболевания матки и эндометрия, так называемый «маточный фактор» бесплодия, встречаются более чем у половины женщин репродуктивного возраста [19,20,21]. Частота их, по данным отечественных авторов, колеблется от 46% до 68% [6,16], зарубежных – от 25% до 42% [48,51]. Причиной бесплодия маточного генеза преимущественно является *хронический эндометрит* (ХЭ), для которого характерна тенденция к малосимптомному и бессимптомному течению.

Научно доказано, что в воспалительный процесс при ХЭ, вовлекается функциональный и базальный слой эндометрия, а также установлено наличие морфологических изменений в эндометрии, которые аналогичны изменениям при хроническом воспалении в других органах и тканях [13]. Распространенность ХЭ варьирует от 10% до 98%, что обусловлено определенными трудностями диагностики, клинической и морфологической верификации этого заболевания, которое развивается преимущественно у женщин репродуктивного возраста и имеет тенденцию к неуклонному росту. Максимальная частота ХЭ (97,6%) приходится на возрастной интервал 26-35 лет, наиболее важный в реализации репродуктивной функции [32]. Наибольшие показатели распространенности ХЭ отмечены у женщин страдающих бесплодием, особенно с трубно-перитонеальным фактором – 68%, наличием в анамнезе неудачных попыток *экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона* (ЭКО и ПЭ) – 60%, и привычного невынашивания беременности – более 73,1%, а также у женщин с неразвивающейся беременностью (56%) и осложненным течением гестационного процесса и родов в анамнезе [22,29,38].

Факторами риска развития ХЭ являются все инвазивные вмешательства в полости матки: гистероскопия с выскабливанием полости матки, биопсия эндометрия, гистеросальпингография, неудачные попытки ЭКО и ПЭ, искусственные инсеминации спермой мужа или донора. Огромную роль играют инфекционно-воспалительные осложнения после родов и аборт, заболевания мочевыводящей системы, наличие сальпингофоритов в анамнезе, использование с целью контрацепции *внутриматочной спирали* (ВМС), инфекции влагалища и шейки матки, бактериальный вагиноз, деформация полости матки с нарушением циклической десквамации эндометрия, а также перенесенные операции на органах малого таза [28].

2. Этиология хронического эндометрита.

В 95% случаев ХЭ является первичным, развиваясь непосредственно в эндометрии за счет внедрения экзогенных штаммов микроорганизмов, передающихся половым путем, или размножения условно-патогенной микрофлоры в эндометрии после внутриматочных лечебных и диагностических манипуляций. Лишь в 5% случаев эндометрит носит вторичный характер, развиваясь при попадании инфекции в эндометрий из экстрагенитальных очагов гематогенным, лимфогенным или нисходящим путями [28].

По этиологическому фактору ХЭ делится на: **неспецифический**, (без выявления специфической микрофлоры) развившийся на фоне ВМС, лучевой терапии органов малого таза, бактериальном вагинозе у ВИЧ – инфицированных пациенток и **специфический** – с выявлением моноинфекции и/или полимикробной ассоциации. Специфический ХЭ может быть хламидийной, вирусной: *вирус простого герпеса* (ВПГ), *цитомегаловирус* (ЦМГ), энтеровирусы; бактериальной (возбудители туберкулеза, гонореи, менингита, сифилиса), микоплазменной, грибковой, протозойной (токсоплазма, шистосома) и паразитарной этиологии, а также развиваться на фоне саркоидоза.

Пусковым механизмом в развитии хронических процессов в эндометрии является вирусная и/или бактериальная инвазия. Практически все микроорганизмы, присутствующие во влагалище, за исключением лакто- и бифидобактерий, могут принять участие в развитии воспаления [17]. Микробиоценоз влагалища находится под контролем нервной, иммунной и эндокринной системы. Нормальная микрофлора влагалища подразделяется на облигатную, факультативную и транзитную. К облигатной микрофлоре относятся микроорганизмы, постоянно входящие в состав нормальной микрофлоры влагалища (непатогенные, условно патогенные). Участвуя в метаболизме организма хозяина, они препятствуют проникновению во влагалище патогенных бактерий. К транзитной микрофлоре относятся случайно занесен-

ные в генитальный тракт из окружающей среды непатогенные, условно патогенные и патогенные микроорганизмы. При нормальном состоянии микроэкологии вагинального тракта эти микроорганизмы, как правило, неспособны к длительному пребыванию в нем и не вызывают развития патологического процесса. Частота высеваемости и количества строго анаэробных и большинства аэробных представителей нормальной микрофлоры выше в пролиферативную фазу, чем в секреторную. Наиболее достоверна информация о количественном и качественном составе вагинальной микрофлоры в первую фазу менструального цикла. В период менструации определяется максимальное количество микроорганизмов во влагалище, но при этом уровень лактофлоры не изменяется. Дисбиотические состояния, (бактериальный вагиноз и вагинальный кандидоз), являются благоприятными условиями для возникновения и развития воспаления и персистенции микроорганизмов в эндометрий [49]. При часто рецидивирующем кандидозном вульвовагините резервуаром грибов и источником реинфекции влагалища служит желудочно-кишечный тракт. Кандидоз обычно возникает эндогенно как следствие дисметаболических расстройств и дисфункции иммунной системы.

В подавляющем большинстве случаев причиной воспалительного процесса в эндометрии являются полимикробные ассоциации, в которые входят паразитические простейшие (*Trichomonas vaginalis*), патогенные (*Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Herpes simplex virus*, *Mycoplasma genitalium*), так и условно-патогенные микроорганизмы (*Staphylococcus spp.*, *Escherichia coli*, *Streptococcus spp.*), анаэробные бактерии (*Bacteroides*, *Peptostreptococcus*), (*Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae*), а также рост резистентности микрофлоры к фармакотерапии [24]. Среди персистирующих вирусов наибольшее значение имеют: герпес-вирусные инфекции, цитомегаловирус, вирус папилломы человека. Герпетическое поражение эндометрия, как правило, возникает у женщин, страдающих атипичными или бессимптомными формами генитального герпеса, вызванного длительной персистенцией ВПГ в эндометрии. В большинстве случаев инфицированность носит смешанный характер, причем у женщин с ХЭ в 1,5 раза чаще инфекция выявляется в полости матки, чем в цервикальном канале. Диагноз «хронический эндометрит» гистологически верифицируется у 86,7 % пациенток с персистенцией условно-патогенных микроорганизмов в эндометрии.

Большую роль в генезе развития ХЭ играют социальные факторы (раннее начало и беспорядочное ведение половой жизни, высокая частота половых контактов, половые отношения во время менструации, курение, употребление алкоголя) [11].

3. Патогенез хронического эндометрита.

Реакция воспаления – это универсальная защитная реакция организма на действие различных патогенных факторов, с обезвреживанием и уничтожением факторов, вызвавших повреждение. Механизм развития ХЭ соответствует хроническому продуктивному интерстициальному воспалению, для которого характерно преобладание пролиферации клеточных элементов. Главным признаком продуктивного воспаления является инфильтрация мононуклеарами, особенно макрофагами, лимфоцитами и плазматическими клетками, пролиферация фибробластов, во многих случаях – нарастающий фиброз и слабо выраженная деструкция (альтерация) ткани. Процессы экссудации имеют место, но они не выражены. Среди видов продуктивного воспаления различают: интерстициальное (межуточное) воспаление, гранулематозное воспаление, воспаление с образованием полипов и остроконечных кондилом. Межуточное воспаление характеризуется образованием очагового или диффузного воспалительного клеточного инфильтрата в строме органов. Инфильтрат представлен лимфоцитами, гистиоцитами, плазматическими клетками, нейтрофилами, эозинофилами и тучными клетками. Межуточное воспаление имеет тенденцию хронического течения, в исходе которого разрастается соединительная ткань. Эпителий слизистых оболочек подвергается гиперплазии, разрастанию в виде полипов, основа которых диффузно инфильтрирована лимфоцитами, плазматическими, макрофагами и другими клеточными элементами.

Длительная и часто бессимптомная персистенция микроорганизмов в железах и строме эндометрия, приводит к активации *цитокинов* – медиаторов воспаления, и в результате медиаторных реакций происходит нарушение микроциркуляции, хемотаксис лейкоцитов в зону повреждения, активация нейтрофилов, макрофагов. Воспаление в эндометрии вызывает выраженную реакцию тканей, деструкцию сопровождающуюся повреждением эпителия с изменением структуры и функции эндометрия, нарушением пролиферации и нормальной циклической трансформации ткани [40, 41]. Особенностью патогенеза ХЭ является волнообразный, прогрессирующий характер патологического процесса с пролиферацией клеток гематогенного и гистиогенного происхождения, их дифференцировкой и клеточными трансформациями.

Критериями морфологической диагностики ХЭ являются: воспалительные инфильтраты, состоящие преимущественно из лимфоидных элементов, расположенные чаще вокруг желез и кровеносных сосудов, реже диффузно. Очаговые инфильтраты имеют вид «лимфоидных фолликулов» и располагаются не только в базальном, но и во всех отделах функционального слоя, в состав их входят также лейкоциты и гистиоциты; плазматические клетки; очаговый фиброз стромы, возникающий при длительном течении хронического воспаления, иногда захватывающий обширные участки; склеротические изменения стенок

спиральных артерий эндометрия, появляющиеся при наиболее длительном и упорном течении заболевания и выраженной клинической симптоматике [19].

В очагах воспаления наблюдается выраженная пролиферация моноцитов, которые достигнув экстраваascularных тканей, трансформируются в макрофаги. Образование макрофагов обеспечивается тремя механизмами: из циркулирующей крови, местной пролиферацией, пролонгированным выживанием и иммобилизацией макрофагов в зоне воспаления. Макрофаги влияют на увеличение жизнеспособности эндотелиальных клеток через секрецию *сосудистого эндотелиального фактора роста* (VEGF) – основного регулятора ангиогенеза в эндометрии, который в свою очередь повышает пролиферативную активность клеток эндотелия и проницаемость сосудов. Максимальная экспрессия VEGF выявлена в секреторную фазу, соответствует периоду наибольшей пролиферативной активности эндометриальных клеток и усилению ангиогенных свойств эндометрия. Продукцию VEGF регулируют стероидные гормоны, и поэтому он может являться одним из медиаторов половых стероидов в эндометрии. Активированные макрофаги в очаге воспаления являются источником синтеза *цитокинов* (IL-1, IL-2, IL-5, IL-6, IL-8, TNF- α), которые активируют лимфоциты и факторы роста (TNF- α , VEGF, EGF, IGFs, IGF-1,2, FGFs, KGF), стимулирующие клеточную пролиферацию T- и B – лимфоцитов, эндотелиоцитов, тромбоцитов, способствуют появлению активных форм кислорода, перекиси водорода. Они контролируют рост капилляров и регулируют образования грануляционной ткани при хронических воспалениях, инициируют процессы ангиогенеза, секретируя проангиогенные факторы, которые влияют на пролиферацию, миграцию и дифференцировку эндотелиальных клеток. Макрофаги также секретируют ферменты, (кислые фосфатазы – гидролазы, липазы, эстеразы; нейтральные протеазы – эластазы, коллагеназы и т.д.), разрушающие и изменяющие структуру экстрацеллюлярного матрикса, стимулируя тем самым рост и развитие сосудистой сети и вызывают апоптоз эндотелиальных клеток через секрецию антиангиогенных факторов *тромбоспондина – 1* (TSP-1) и *фактора некроза опухоли – α* (TNF- α) обеспечивая терминацию ангиогенеза [46].

TNF- α – полипептидный медиатор воспаления и клеточного иммунитета: активирует гранулоциты, макрофаги, эндотелиальные клетки; стимулирует пролиферацию и дифференцировку нейтрофилов, фибробластов, эндотелиальных клеток, гемопоэтических клеток, T- и B – лимфоцитов, гепатоцитов; является важнейшим регулятором воспалительных процессов как модулятор активации, пролиферации и дифференцировки клеток воспаления; стимулирует продукцию IL-1, IL-6; является представителем «эффektorных» *цитокинов*, способных непосредственно воздействовать на клетку-«мишень», вызывая ее гибель.

Ключевую роль в патогенезе ХЭ играет эндогенная интоксикация бактериальным эндотоксином грамотрицательных микроорганизмов – классическим стимулятором функции макрофагов, который в зоне воспаления активирует генерацию активных форм кислорода и способствует развитию окислительного стресса, ведущего к гиперпродукции свободных радикалов и деструкции мембран, с нарушением функции антиоксидантной защиты. В условиях прогрессирования патологического процесса неадекватность ее деятельности сопровождается нарастанием эндотоксикоза и вторичным поражением клеточных мембран с усугублением нарушений биофизических процессов [31].

Повреждение сосудистой эпителиальной поверхности (вследствие персистенции инфекции) является одной из основных причин нарушения продукции и соотношения простаглицлина и тромбоспандина, результатом чего являются тромбозы [8].

Обычно, специфических макроскопических изменений со стороны эндометрия при ХЭ не отмечается. На его поверхности при *гистероскопии* (ГС) могут наблюдаться серьезные, геморрагические или гнойные выделения. Эндометрий может быть утолщен и давать обильный материал при выскабливании стенок полости матки. Редко встречаются фиброзные спайки, которые могут быть причиной частичной ее облитерации и бесплодия. В таких случаях при выскабливании стенок полости матки получают мало материала. По данным В.П. Сметник (2007г.), ХЭ — клинико-анатомическое понятие. Выделяют следующие его морфологические варианты: *атрофический*, при котором отмечается атрофия желез, фиброз стромы, инфильтрация ее лимфоидными элементами; *кистозный*, при котором фиброзная ткань сдавливает протоки желез, содержимое их сгущается, и образуются кисты; *гипертрофический*, при котором слизистая оболочка в результате хронического воспаления подвергается гиперплазии.

4. Хронический эндометрит как аутоиммунный процесс.

В настоящее время хронические ВЗОМТ рассматриваются как аутоиммунный процесс, индуцированный инфекцией, в дальнейшем протекающий как самоподдерживающаяся патологическая реакция [37]. Иммунная недостаточность является важным патогенетическим фактором, способствующим развитию ХЭ, развивающегося на фоне дезадаптации иммунной системы, вторичного иммунного дефицита, снижающего сопротивление организма к инфекциям. Триггерную роль в развитии аутоиммунных заболеваний играют бактериальные и вирусные агенты, химические вещества. Поликлональная T-клеточная активация, индуцирующая экспрессию антигенов системы HLA в эпителиальных клетках под действием микробных антигенов, происходит по принципу молекулярной мимикрии. В результате инфекции происходит первоначальная активация лимфоцитов, приводящая к развитию заболевания, а затем ауто-

антигены продолжают поддерживать их активацию даже после полного удаления первичного инфекционного агента [9]. При иммунных воспалениях лимфоциты активируются, контактируя с антигенами. Антигенная стимуляция иммунокомпетентной системы приводит к ее функциональной перегрузке, истощению и развитию аутоиммунных реакций, вызывающих дополнительное повреждение ткани [32]. Хронические персистирующие инфекции могут приводить к значительным, иногда мало обратимым изменениям общего иммунного статуса, иммунным повреждениям местного характера, нарушать процесс образования антител, способствовать запуску аутоиммунных механизмов, поражающих репродуктивные органы [30].

Главную роль в патогенезе неспецифического ХЭ играет постинфекционный аутоиммунный синдром, для которого характерна инфильтрация эндометрия CD16, CD56 NK-, B-клетками и активированными лимфоцитами HLA-DR, нарушение экспрессии рецепторов стромальных и эпителиальных клеток к половым стероидам в эндометрии [23, 35].

Морфологическим признаком ХЭ с аутоиммунным характером воспалительного процесса является: очаговое скопление лимфоцитов по типу «лимфоидных фолликулов», фибробластическая трансформация клеток стромы эндометрия ее значительный фиброз и атрофия, отсутствие адекватных секреторных преобразований желез слизистой оболочки матки в связи с повреждением рецепторного аппарата гранулоцитов, существенное угнетение тканевых протективных иммунных реакций [1].

В научной литературе, посвященной проблеме *вспомогательным репродуктивным технологиям* (ВРТ) и невынашиванию беременности, описаны различные венознологические структурно-функциональные нарушения в эндометрии, которые могут быть самостоятельной причиной нарушения репродуктивной функции. К ним относятся: расстройство субэндометриального кровотока [3], несоответствие структуры эндометрия дню менструального цикла, в частности, неполноценная секреторная трансформация эндометрия при отсутствии существенных отклонений секреции прогестерона у 48-52% больных с неудачными ЭКО [14]; склеротические и иммунологические изменения в эндометрии [20, 21]; изменение соотношения иммунокомпетентных клеток с повышением в 1,5-2 раза содержания NK-клеток и снижением T-супрессоров у больных с синдромом привычной потери беременности и пациенток, ассоциированных в программах ВРТ [10].

5. ХЭ – причина неразвивающейся беременности.

Эндометрий содержит большое число иммунокомпетентных клеток, при этом их фенотипический состав имеет большое значение для иммунологического диалога между эндометрием и плодным яйцом, в норме создаются оптимальные условия для имплантации и плацентации. Самая многочисленная популяция среди лейкоцитов – *большие гранулярные лимфоциты* (БГЛ) – CD56 клетки. В фазу пролиферации CD56 составляет 8% от всех клеток эндометрия, а в секреторную фазу – 60-70% [7]. В норме NK-клетки под воздействием прогестерона мигрируют в эндометрий и конститутивно в нем присутствуют. При физиологической беременности NK-клетки экспрессируют KIR 2DL4 и ILT2 – рецепторы, которые связываются с молекулами локуса HLA-G. Такое взаимодействие обеспечивает подавление цитотоксической активности NK-клеток [41,45,47,50]. Локализованные в ткани эндометрия, NK-клетки продуцируют IFN- γ (интерферон- γ) необходимый для ремоделирования сосудов при беременности на локальном уровне. В момент взаимодействия прогестерона с рецепторами T-клеток CD8, последние продуцируют *прогестерониндуцированный блокирующий фактор* (PIBF), который, воздействуя на NK, направляет иммунный ответ матери, направленный на эмбрион, в сторону менее активных NK-больших гранулярных лимфоцитов, несущих маркеры CD56, CD16. При наличии этих клеток иммунный ответ матери реализуется через Th2, который продуцирует регуляторные *цитокины* (интерлейкины IL-3, IL-4, IL-10, IL-13) [10, 18, 83]. Согласно исследованиям последних лет, при нормальном течении беременности преобладают *цитокины*, продуцируемые Th2, они поддерживают нормальный иммунный гемостаз на локальном уровне. При хроническом аутоиммунном эндометрите *иммунорегуляторный индекс* (ИРИ) повышается за счет уменьшения цитотоксических T-лимфоцитов, наблюдается повышение количества T-хелперов, преобладает иммунная реакция Th-1 типа. Низкое содержание прогестерона, уменьшенное количество цитотоксических T-лимфоцитов, приводит к недостаточной продукции PIBF, при этом количество активированных NK (CD16, CD56) увеличивается. В этих условиях в иммунном ответе матери участвуют *лимфокинактивированные киллеры* (LAK), несущие маркеры CD56 CD16, происходит активация эмбриотоксического ответа Th1 с продукцией провоспалительных *цитокинов* (IL1, IL6, TNF- α , IFN- γ). Повышение содержания провоспалительных *цитокинов* (IL-1, IL-12 и IFN- γ) сопровождается активацией протромбиназы с образованием гематом, тромбозов, нарастает расстройство микроциркуляции в зоне воспаления, что и приводит к прерыванию беременности. TNF- α , IFN- γ в свою очередь, стимулируют апоптоз ворсинчатого цитотрофобласта. Если прерывания не происходит, то в дальнейшем наблюдается развитие плацентарной недостаточности. Повышение уровня провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6 через синтез стероидной сульфатазы влияет на биологическую активность эстрогенов в эндометрии, нарушения пролиферации и нормальную циклическую трансформацию ткани [10, 44].

Увеличение количества субпопуляции иммунокомпетентных клеток CD56, CD16 в «лимфоидных фолликулах» базального и функционального слоев эндометрия является одним из механизмов, приводящих к самопроизвольному аборту эмбриона / плода, имеющего нормальный набор хромосом, за счет увеличения эмбриотоксических *цитокинов*. Вторичные морфофункциональные изменения слизистой оболочки матки нарушают адекватный ответ стромальных рецепторов эндометрия к гормональному воздействию и формированию полноценной пролиферации и секреторной трансформации. Функциональная реакция эндометрия из-за нарушения рецептивности ткани снижается. «Рецептивность эндометрия» – комплекс структурно-функциональных характеристик эндометрия с четкими пространственными и временными константами, определяющий способность эндометрия к имплантации [16]. Для успешной имплантации плодного яйца и прогрессирования беременности необходимы наличие генетически полноценного эмбриона, адекватного развития эндометрия, готового к рецепции бластоцисты и создание в организме матери локальной иммуносупрессии [17]. Эндометрий претерпевает изменения, направленные на обеспечения жизнеспособности эмбриона и формирование плаценты. Причем не только структура эндометрия, но и состав эндометриального секрета во многом определяют вероятность выживания и имплантации свободной бластоцисты или прекращения ее развития. Десинхронизация процессов дифференцировки эндометрия и эмбриогенеза приводит к отсутствию или дефекту имплантации, что, в свою очередь, обуславливает бесплодие или раннюю потерю беременности. Эндометрий является основной тканью-мишенью для стероидных гормонов яичника – эстрадиола, стимулирующего пролиферацию стромальных и железистых клеток в фолликулиновой фазе менструального цикла, и прогестерона, вызывающего секреторную трансформацию эндометрия в лютеиновой фазе. Отсутствие циклической перестройки эндометрия характерно для ановуляторного цикла, а задержка дифференцировки наблюдается у женщин с *недостаточностью лютеиновой фазы* (НЛФ), что составляет 20-40% женщин с неуточненной причиной бесплодия [5]. Дефицит синтеза прогестерона ведет к неполноценной секреторной трансформации эндометрия и нарушению имплантации, что клинически проявляется бесплодием или спонтанным выкидышем в I триместре беременности. Однако не всегда нормальная концентрация прогестерона во второй фазе цикла является гарантией полноценной фазы секреции, так как может нарушаться рецепция гормона тканью. Морфофункциональной особенностью эндометрия при ХЭ, является мозаичность строения слизистой оболочки матки с чередованием очагов фиброза, атрофии и полипоза, обусловлено выраженной экспрессией *эстрогеновых рецепторов* (ЭР) и снижение или отсутствие экспрессии к *прогестероновым рецепторам* (ПР) [15].

6. Воздействие половых стероидов на эндометрий.

Циклические изменения в гистологии эндометрия воспроизводятся каждый овуляторный менструальный цикл. Данные изменения зависят от воздействия половых гормонов: эстрогенов и прогестерона, секретлируемых в яичниках. Эндометрий развивается нормально при совпадении данных гистологического и хронологического датирования в пределах 2 дней.

В эндометриальном цикле, в ответ на гормональное воздействие, разделяют пять основных стадий: менструально-постменструальную резпителизацию; эндометриальную пролиферацию в ответ на стимуляцию эстрадиолом; обильную эпителиальную секрецию в ответ на комбинированное воздействие эстрадиола и прогестерона; предменструальную ишемию как результат инволюции эндометрия, вызывающей стаз крови в спиральных артериях; менструацию, которая предшествует и сопровождается вазоконстрикцией эндометриальных спиральных артерий, коллапсом и десквамацией всех, кроме глубоких, слоев эндометрия.

Начало менструации связано с падением уровня прогестерона. Морфологические изменения в составных компонентах эндометрия на протяжении менструального цикла, проходящие под воздействием эстрогенов и прогестерона, позволяет различать раннюю, среднюю, позднюю стадии пролиферации (соответственно с 4-го по 7-й день цикла, 8-10-й, 11-14-й дни) и раннюю, среднюю и позднюю стадии секреции (соответственно 16-18-й, 19-23-й, 24-28-й дни). *Эстрадиол* – наиболее активный эстроген, связывается с α -рецепторами эстрадиола оказывает влияние на эндометрий, вызывая, тем самым увеличение толщины эндометриальной ткани. Эстрадиол обеспечивает повышение чувствительности ткани к прогестерону, индуцируя экспрессию рецепторов к прогестерону, поскольку для эффектов прогестерона необходимо предшествующее или одновременное воздействие эстрогенов на эндометрий. Эпителиальные клетки эндометрия эстрогенчувствительные, но они не пролиферируют в результате прямого действия эстрадиола. Эстрогены действуют на стромальные клетки, способствуя синтезу ростовых факторов эпителиальных клеток. Эти ростовые факторы используют паракринные механизмы для того, чтобы увеличить синтез ДНК и размножение соседних клеток эпителия.

В противоположность пролиферативному эффекту эстрогена действие прогестерона способствует дифференцировке эндометрия. Он может ингибировать и оказывать действие, противоположное пролиферативному эффекту эстрогенов на функциональный слой. *Прогестерон* связывается с рецепторами и проникает в прогестерончувствительные клетки. В эндометрии присутствуют две формы рецепторов: ПР-А и ПР-В. Поскольку ПР-В более точно регулируется во время менструального цикла, ПР-В играет

более важную биологическую роль. Наиболее значимый результат действия прогестерона в эндометрии – дифференцировка ткани эндометрия, инактивация эстрадиола через стромальные рецепторы к прогестерону, обеспечение тем самым подготовку эндометрия к имплантации эмбриона. Продукция и секреция богатых гликогеном субстанций эпителиальными клетками, индуцируется прогестероном. На молекулярном уровне включается продукция лактоферрина и гликоделина в эпителиальных клетках, а также пролактина и протеина, связывающего инсулиноподобный фактор роста-1 в стромальных клетках эндометрия [18]. Увеличение объема цитоплазмы стромальных клеток (псевдодецидуализация), происходит под действием прогестерона.

Слизистая оболочка дна и тела матки морфологически однотипна и состоит из двух слоев: *базального и функционального*. Сосуды *функционального* слоя эндометрия обладают исключительной чувствительностью к стероидным половым гормонам, этого свойства лишены сосуды *базального* слоя, они не подвергаются циклическим изменениям. Кровоснабжение функционального слоя осуществляется за счет спиральных артериол матки, отходящих от *артериальных стволов*, базального слоя. Соотношение высоты эндометрия и длины, спиральных артериол составляет 1:15. Цель *функционального* слоя – подготовка места для имплантации бластоцисты; поэтому здесь происходит пролиферация, секреция и дегенерация. Цель *базального* слоя – способствовать регенерации эндометрия после менструальной потери функционального слоя.

7. Секреторная функция эндометрия.

Полноценное развитие эндометрия и его изменения в течение менструального цикла является важным для наступления беременности. Превращения функционального слоя эндометрия протекает соответственно яичниковому циклу в несколько последовательных стадий. Эстрогены одновременно с пролиферацией клеток эпителия стимулируют в течение фазы пролиферации развитие секреторного аппарата клетки и синтез рецепторов к эстрогенам и прогестерону, подготавливая эндометрий для дальнейшей полноценной функции в фазе секреции. Железистому эпителию свойственна сопряженность структуры и функции в различные фазы цикла; в фолликулярную фазу структурно-функциональные особенности эпителиальных клеток маточных желез характерны для растущих и размножающихся клеточных элементов, в лютеиновую фазу – для клеток, выполняющих функцию выработки секрета. Первые признаки секреторной трансформации эндометрия, при морфологическом исследовании – появление базальных вакуолей (скопление гликогена) наблюдаются в клетках железистого эпителия через 36–48 часов после овуляции. Продуцируемый эпителиоцитами эндометриальных желез, белок гликоделин, антигенно идентичный *a2-микροглобулину фертильности* (АМГФ), является мощным иммуносупрессором, защищающим хориальный мешок и эмбрион от иммунного ответа материнского организма [5]. АМГФ – димерный гликопротеин, молекулярная масса которого варьирует от 42 до 56 кД. Появляется АМГФ в глубоких базальных железах эндометрия на 5-й день после овуляции и на 10-й постовуляторный день его концентрация увеличивается за счет синтеза всеми железами эндометрия и маточных труб. АМГФ присутствует в эпителии маточных труб, секреторном эндометрии, децидуальной оболочке плаценты, является биохимическим показателем функционального состояния эндометрия, обладает иммуносупрессорной активностью, обеспечивает локальное подавление иммунного ответа матери на развивающийся эмбрион. АМГФ ингибирует активность естественных киллеров и Т-клеток, повышает продукцию ИЛ-6 эпителиальными клетками секреторного эндометрия, в высокой концентрации подавляет иммунный ответ матери на развивающийся эмбрион в фетоматеринском пространстве и тормозит развитие стрессовой реакции материнского организма [36].

Количество белка возрастает во время формирования имплантационного «окна» и сохраняется высоким до наступления менструации, после чего экспрессия белка временно прекращается. В пролиферативной фазе белок в ткани не обнаруживается. Синтез АМГФ минимальный в перивуляторный период и резко усиливается в периимплантационный период и сохраняется на высоком уровне в случае наступления беременности. Концентрация белка гликоделина в менструальной крови напрямую зависит от уровня прогестерона в крови женщины во вторую фазу МЦ и ЛГ в перивуляторном периоде. Низкие по сравнению с нормой количества АМГФ указывают на гормональные нарушения (дефицит прогестерона и/или гиперпролактинэмию) [5]. Микродозированные прогестероны повышают синтез АМГФ железами эндометрия. Любой патологический процесс, нарушающий функциональное состояние эндометрия, сопровождается снижением выработки фертильных факторов с нарушением адаптивных свойств организма и приводит к расстройству процессов имплантации и плацентации, отсутствию наступления беременности в спонтанных циклах и циклах лечения методом ВРТ. При наступлении беременности проявляется повторными абортами на ранних сроках [36]. При хронических воспалительных процессах, независимо от генеза (инфекционный или аутоиммунный), в эндометрии нарушается структурная перестройка, что проявляется снижением синтеза АМГФ. Часто наблюдается нормальная концентрация прогестерона во вторую фазу цикла в крови и неполноценная фаза секреции, из-за нарушения рецепторной экспрессии к прогестерону. Для нормальной функции яичников характерным является уровень АМГФ равный 16–64 мкг/мл, для НЛФ от 2 до 12 мкг/мл, для ановуляции – менее 2 мкг/мл, резкое увеличение

концентрации белка свидетельствует о раннем субклиническом аборте. При ХЭ из-за повреждения рецепторного аппарата и отсутствия адекватных секреторных преобразований эндометриальных желез наблюдается уменьшение секреторной активности, что проявляется изменением содержания специфического белка репродуктивной системы, секреторного белка эндометрия – А₂-МГФ [26, 4].

8. Рецепторная функция эндометрия.

Эндометрий является органом-мишенью для половых гормонов из-за присутствия в нем специфических рецепторов. Функциональная полноценность и адекватное созревание эндометрия осуществляется посредством рецепторов клеток эндометрия и является важным условием для наступления беременности. Успешная имплантация требует наличия рецептивного эндометрия и нормального взаимодействия между ним и зародышем [27]. Экспрессия рецепторов к стероидным гормонам в клетках желез и стромы эндометрия в различные стадии пролиферации и секреции при нормальном менструальном цикле различна.

Ранняя фаза пролиферации железистого эпителия характеризуется умеренной экспрессией рецепторов к эстрогенам и прогестерону. В среднюю и позднюю фазы пролиферации наблюдается выраженная максимальная экспрессия этих рецепторов. На 5-8 день, после преовуляторного пика секреции ЛГ, наблюдается повторное повышение уровня эстрогенов в крови, но под влиянием прогестерона содержание ЭР в ткани эндометрия снижается. Это снижение сопровождается резким усилением активности 17 β-гидроксистероиддегидрогеназы, которая, локализуясь преимущественно в эпителиальном компоненте эндометрия, трансформирует 17 β-эстрадиол в эстрон, не обладающий способностью оказывать эстрогенное воздействие на эндометрий.

Ранняя и средняя стадии секреции характеризуется резким снижением экспрессии рецепторов к эстрогенам и более длительным снижением экспрессии к прогестерону. В позднюю фазу секреции экспрессия рецепторов к эстрогену и прогестерону снижается. В строме наблюдается иная картина. В раннюю и среднюю фазы пролиферации экспрессия рецепторов к эстрогенам увеличивается, а затем постепенно снижается до поздней фазы секреции. Экспрессия ПР имеет два типа максимальных значений: в поздней фазе пролиферации и средней фазе секреции [12].

9. Клиника ХЭ.

Клинические проявления ХЭ отображают глубину структурных и функциональных изменений в ткани эндометрия и зависят от этиологического фактора, длительности заболевания и наличие сопутствующей патологии матки [43]. При сочетании ХЭ с простой типичной гиперплазией, железисто-фиброзными полипами эндометрия, в клинической картине ведущими симптомами являются: нарушения менструальной функции, кровотечения по типу метроррагии, болевой синдром в виде тянущих болей внизу живота, возникающих с определенной периодичностью или постоянно и встречается у 33-89% женщин [28]. Учитывая современные особенности течения ХЭ с преобладанием стертых форм заболевания, в последнее время все чаще основным клиническим признаком ХЭ является нарушение репродуктивной функции в виде бесплодия, включая неэффективность ЭКО и *привычное невынашивание беременности* (ПНБ) [2].

10. Диагностика хронического эндометрита при бесплодии.

Отсутствие клинических симптомов и неадекватность диагностических мероприятий создают проблему в диагностике аутоиммунного хронического эндометрита.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) при воспалительных процессах в эндометрии не дает высокоспецифических результатов, основная задача эхографии – это выявление патологических изменений и синхронности с изменениями в яичниках в пролиферативную и секреторную фазы менструального цикла [17]. Вследствие нарушения процессов десквамации и регенерации функционального слоя эндометрия отмечается утолщение М-эхо в раннюю пролиферативную фазу менструального цикла. При длительно текущем воспалительном процессе отмечается атрофия эндометрия в перивуляторную фазу менструального цикла (12-16-й день), толщина эндометрия не более 6мм. Особым признаком экоструктуры эндометрия при ХЭ, впервые описанным В.Н. Демидовым, являются мелкие гиперэхогенные включения в проекции базального слоя, которые сохраняются вне зависимости от фазы менструального цикла. В миометрии наблюдаются диффузно-очаговые и кистозные изменения в субэндометриальной зоне, наличие расширения вен миометрия более 3мм. При цветовой доплерографии часто определяется относительно скудная васкуляризация функционального слоя в секреторную фазу менструального цикла, нарушение гемодинамики в сосудах матки и в сосудистом бассейне малого таза; несимметричность васкуляризации миометрия (в 49% случаев); снижение конечной диастолической скорости в маточных артериях (в 1,5 раза); повышение углонезависимых индексов кривых скоростей кровотока на всех уровнях сосудистого дерева матки [28].

Гистероскопия (ГС) проводится в раннюю пролиферативную фазу менструального цикла (7-10 дни МЦ), поверхность стенок матки при ХЭ гиперемирована, от ярко-красного до бледно-розового цвета. Стенки матки дряблые, легкоранимые, кровоточат при контакте с инструментами. На фоне общей гиперемии слизистой видны белесоватые протоки желез («земляничное поле») и участки гипертрофирован-

ной слизистой оболочки, в виде желтоватых островков. В полости матки визуализируются соединительнотканые или фиброзные волокна, синехии, прикрепленные к стенкам матки.

Иммуногистохимическое исследование (ИГХИ) является «золотым стандартом» диагностики ХЭ. На 7-10 день МЦ из полости матки производится забор материала путем аспирационной биопсии в амбулаторных условиях. ИГХИ проводят количественную оценку иммунокомпетентных клеток, экспрессирующих маркеры активации и маркеры натуральных киллеров, что позволяет оценить степень выраженности ХЭ, а по динамике изменения изучаемых параметров оценить эффективность проводимой терапии. В эндометрии определяются лимфоциты, экспрессирующие маркеры CD56+, CD16+, HLA-DR(II)+, CD138+, CD4+, CD8+, *иммунорегуляторный индекс* (ИРИ), изменения рецепторной экспрессии ЭР и ПР в эндометрии при ХЭ в секреторную фазу цикла, а именно в период «окна имплантации» [39]. Морфологическим исследованием определяют наличие в базальном и функциональном слоях эндометрия очаговых или диффузных перигландулярных и периваскулярных лимфогиоцитарных воспалительных инфильтратов; наличие в инфильтратах плазматических клеток; очаговое фиброзирование стромы и склеротические изменения стенок спиральных артерий эндометрия.

Функциональная активность эндометрия определяется количеством специфического белка фертильности, А₂МГФ иммуноферментным методом. Для нормальной функции яичников уровень А₂МГФ в менструальной крови на 2-й день МЦ равен 16000-70000нг/мл, при ановуляторных циклах менее 2000нг/мл, при недостаточности лютеиновой фазы 2000-12000нг/мл, при ранних субклинических выкидышах более 80000нг/мл.

Комплексная терапия ХЭ направлена на восстановление функции эндометрия, проводится в несколько этапов, должна быть этиологически и патогенетически обоснованной. Выбор групп лекарственных препаратов зависит от данных микробиологического исследования содержимого влагалища и полости матки, анамнестических указаний на использование антибактериальных препаратов в течении последнего года, от выраженности клинической симптоматики и обширности воспалительного процесса. Основу базовой антибактериальной терапии составляет комбинация фторхинолонов, нитроимидазолов, цефалоспоринов III поколения, макролидов и нитроимидазолов, а также сочетание пенициллинов (амоксциллин/клавуновая кислота) с макролидами [33]. При наличии вирусной инфекции (чаще вируса простого герпеса) применяют аналоги нуклеозидов (Ацикловир, Валтрекс) в длительном режиме не менее 3-х месяцев. Второй этап лечения направлен на восстановления морфофункционального потенциала ткани и устранение последствий вторичных повреждений: коррекцию метаболических нарушений и последствий ишемии, восстановление гемодинамики и активности рецепторного аппарата эндометрия, а также проведения коррекции иммунных нарушений [24]. Усиление тканевого обмена, активацию энергетических процессов в клетках, устранение последствий гипоксии ткани обеспечивает метаболическая терапия. Циклическая гормонотерапия осуществляется применением эстрогенов и гестагенов (Фемостон 2/10, Дивигель, Дюфастон, Утрожестан). С целью обратного развития сформировавшейся патологической соединительной ткани в эндометрии (фиброз, склеротические образования) используют препараты, обладающие ферментативной активностью (Лонгидаза) [34]. Широко в лечении ХЭ используют физиотерапию: общесистемную магнитотерапию, для улучшения реологических свойств крови – гирудотерапию.

Заключение

Таким образом, ранняя диагностика ИГХ методом локальных иммунных нарушений при аутоиммунном ХЭ, а также повреждения рецепторного аппарата эндометрия и нарушения секреторной функции эндометриоидных желез вследствие воспалительного процесса, помогает в индивидуальном подборе лечения и восстановлении нормальной гравидарной трансформации эндометрия. Адекватное лечение и правильно проведенная предгравидарная подготовка при маточном бесплодии, связанном с ХЭ аутоиммунного генеза, обеспечат большую результативность по сравнению со стандартными методами.

Литература

1. *Ахметов, Х.Б.* Морфологические критерии диагностики хронического эндометрита / Х.Б. Ахметов // Вестник КАЗНМУ. – 2012. – С. 1–4.
2. *Баранов, В.Н.* Хронические воспалительные заболевания матки и придатков и их отдаленные последствия: особенности патогенеза, клинико-морфологическая характеристика, лечение и медицинская реабилитация: автореферат диссертации доктора медицинских наук / В.Н. Баранов. – Челябинск. – 2002. – 48 с.
3. *Белоусов, Д.М.* Предгравидарная подготовка женщин с привычным невынашиванием беременности ранних сроков: автореферат диссертации кандидата медицинских наук / Д.М. Белоусов. – М. – 2007. – 23с.
4. *Болтовская, М.Н.* Роль эндометриальных белков и клеток – продуцентов в репродукции человека: автореферат диссертации доктора биологических наук / М.Н. Болтовская. – М. – 2002. – 49 с.
5. *Болтовская, М.Н.* α₂- микроглобулин фертильности (гликоделин) как маркер функциональной ак-

тивности эндометрия / М.Н. Болтовская, Г.Д. Попов, Е.А. Калинина, Т.А. Старостина // Проблемы репродукции. – 2000. – №6. – С. 20–24.

6. Бурлев, В.А. Циклический ангиогенез эутопического эндометрия / В.А. Бурлев, Н.А. Ильясова, О.Л. Шишканова // Проблемы репродукции. – 2006. – №66. – С. 22–30.

7. Буланов, М.Н. Ультразвуковая гинекология / М.Н. Буланов. – ВИДАР. – 2011. – С. 75–87.

8. Воинов, В.А. Эфферентная терапия, мембранный плазмозорез / В.А. Воинов. – Москва. – 2002. – С. 12–65.

9. Габелова, К.А. Аутоиммунный оофорит (патогенез, клиника, диагностика, лечение) / К.А. Габелова, А.М. Гзгзян, В.В. Потин, В.В. Рулев. – СПб. – 2010. – С. 8–9.

10. Гнипова, В.В. Оптимизация патогенетической терапии у женщин с привычным невынашиванием беременности 1 триместра на основании исследования состояния эндометрия: автореферат диссертации кандидата медицинских наук / В.В. Гнипова. – М. – 2003. – 20 с.

11. Гриненко, Г.В. Инфекции передающиеся половым путем у женщин репродуктивного возраста: факторы риска, кликоэпидемиологические данные / Г.В. Гриненко, А.М. Савичева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2003. – Т.52, вып. 2. – С. 145–150.

12. Давыдова, Н.И. Влияние гормональной недостаточности яичников на морфофункциональные характеристики эндометрия у женщин с нарушением фертильности / Н.И. Давыдова, Е.А. Михнина, Е.К. Комаров // Russian Journal of Immunology. – 2007. – Vol9. – suppl. 4. – P. 77–78.

13. Железнов, Б.И. Структурные изменения слизистой оболочки матки и функция яичников при хроническом эндометрите / Б.И. Железнов // Акушерство и гинекология. – 1977. – №4. – С. 3–7.

14. Задорожная, Т.Д. Эндометрий в программах вспомогательных репродуктивных технологий / Т.Д. Задорожная // Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и репродуктологии / Под ред. Е.В. Коханевич. – М.: Триада-Х, 2006. – С.31–45.

15. Казачков, Е.Л. Морфофункциональная характеристика слизистой оболочки матки у женщин с синдромом потери беременности ранних сроков инфекционного генеза / Е.Л. Казачков, Е.Е. Воропаева, В.Л. Коваленко, Э.А. Казачкова // Архив патологии. – 2010. – Т. 72. – №1. – С. 23–26.

16. Корнеева, И.Е. Другие патологические изменения матки и эндометрия, как причина бесплодия / И.Е. Корнеева, А.В. Шуршалина, А.А. Феосистов // Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению / под ред. Кулакова В.И. – М.: ГЭОТАР- Медиа, 2005. – С. 616.

17. Краснополяский, В.И. Влияние инфекции на репродуктивную систему женщин / В.И. Краснополяский, О.Ф. Серова, В.А. Туманова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2004. – Т. 4. – №5. – С. 26–29.

18. Кроненберг, Генри М. Эндокринология по Вильямсу репродуктивная эндокринология / Генри М. Кроненберг, Мелмед Шломо, Кеннет С. Полонски, П. Рид Ларсен. Перевод с английского под редакцией акад. РАН и РАМН И.И. Дедова, чл.-кор. РАМН Г.А. Мельниченко. – М., Рид Элсивер., 2011. – С.54–62.

19. Кузнецова, А.В. Хронический эндометрит / А.В. Кузнецова // Архив патологии. – 2000. – Т.62. – №3. – С. 48–52.

20. Кузнецова, А.В. Иммуноморфология хронического эндометрита: диссертация кандидата медицинских наук / А.В. Кузнецова. – М. – 2001. – 114с.

21. Кузнецова, А.В. Морфологические особенности хронического эндометрита / А.В. Кузнецова, С.В. Пауков, И.Н. Волошук, Е.М. Демидова, С.М. Казарян // Архив патологии. – 2001. – №5. – С. 8–13.

22. Мальцева, Л.И. Хронический эндометрит. Особенности диагностики и лечения / Л.И. Мальцева // Общероссийский научно-практический семинар «Репродуктивный потенциал России: казанские чтения. Здоровье женщины – здоровье нации». – Казань. – 2011. – С. 11–12.

23. Михнина, Е.А. Морфофункциональное состояние эндометрия у женщин с бесплодием и невынашиванием беременности: автореферат диссертации доктора медицинских наук / Е.А. Михнина. – Санкт-Петербург. – 2009.

24. Морозов, В.Н. Способы повышения фертильности женщин с нарушенным менструальным циклом / В.Н. Морозов, К.А. Хадарцева, Ю.В. Карасева, В.Н. Дармограй, В.И. Морозова // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т. XIV. – №2. – С.78–79.

25. Овчарук, Э.А. Бактериологическая и гистологическая диагностика хронического эндометрита при бесплодии / Э.А. Овчарук, К.А. Хадарцева // Вестник новых медицинских технологий. 2010. – Т. XVII. – №1. – С.181–182.

26. Овчарук, Э.А. Оценка секреторной функции эндометрия при бесплодии / Э.А. Овчарук, К.А. Хадарцева // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т.18. – №1. – С.75–76.

27. Побединский, Н.М. Стероидные рецепторы нормального эндометрия / Н.М. Побединский, О.И. Балтуцкая, А.И. Омеляненко // Акушерство и гинекология. – 2000. – №3. – С. 5–8.

28. Рудакова, Е.Б. Хронический эндометрит: от совершенствования диагностического подхода к оптимизации лечения / Е.Б. Рудакова, С.И. Мозговой, М.А. Пилипенко, О.М. Бурова, А.А. Лузин,

О.Н.Богданова, О.А. Лобода // Лечащий врач. – 2008. – №10. – С. 6–10.

29. Серова, О.Ф. Роль хронического эндометрита в ранних репродуктивных потерях / О.Ф. Серова, Т.Е. Добровольская, Н.В. Зароченцева // Материалы XV международной конференции «Репродуктивные технологии сегодня и завтра». – Чебоксары. – 2005. – С. 86–87.

30. Серов, В.Н. Клиникоиммунологические факторы в формировании аутоиммунной овариальной недостаточности воспалительного генеза / В.Н. Серов, М.В. Царегородцева, А.А. Кожин // Акушерство и гинекология. – 2007. – №6. – С. 28–33.

31. Степанькова, Е.А. Применение антиоксидантной терапии для коррекции оксидативно – антиоксидативного дисбаланса у женщин с острыми воспалительными заболеваниями органов малого таза / Е.А. Степанькова, Н.К. Никифоровский, В.Г. Подопрigorова, Т.А. Степанькова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2006. – Т.55, вып. 4 – С. 19–25.

32. Сухих, Г.Т. Хронический эндометрит / Г.Т. Сухих, А.В. Шуршалина. – 2010. – С. 6–7.

33. Тамазян, Г.В. Лечение хронического эндометрита в прегравидарной подготовке женщин с невынашиванием беременности / Г.В. Тамазян, В.И. Краснопольский // Пособие для врачей. – Москва. – 2007. – С. 25.

34. Унанян, А.Л. Хронический эндометрит: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение. Роль антифиброзирующей терапии / А.Л. Унанян, Ю.М. Коссович // Лечащий врач. – 2012. – №11. – С. 1–6.

35. Фрейдлин, И.С. Клетки иммунной системы / И.С. Фрейдлин, А.А. Тотолян. – Спб.: Наука, 2001. – 390с. – (Т.3; Т.4; Т.5).

36. Хадарцев, А.А. Медико-биологические аспекты реабилитационно-восстановительных технологий в акушерстве / А.А. Хадарцев, В.Н. Морозов, К.А. Хадарцева, В.Г. Волков, Ю.В. Карасева, В.А. Хромушин, Н.Н. Гранатович, Ю.К. Гусак, Ю.В. Чуксева, М.В. Панышина // Монография под редакцией К.А. Хадарцевой. – Тула. – 2013. – С. 49–56.

37. Харламов, Е.А. Иммунологические аспекты патогенеза и терапии хронических воспалительных заболеваний матки и ее придатков: автореферат диссертации кандидата медицинских наук / Е.А. Харламов. – М. – 2007. – 18с.

38. Шуршалина А.В. Хронический эндометрит у женщин с патологией репродуктивной функции: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / А.В. Шуршалина. – Москва. – 2007. – 287с.

39. Эллиниди, В.Н. Практическая иммуногистохимия (методические рекомендации) / В.Н. Эллиниди, Н.В. Аникеева, Н.А. Максимова. – Санкт-Петербург. – 2002, С. 1–36.

40. Buckley, C.H. Biopsy pathology of the endometrium / C.H. Buckley, H. Fox // NY.: Arnold, 2002. – 48p.

41. Calucci, L. Effects of gamma-irradiation on the free radical and antioxidant contents in nine aromatic herbs and spices / L. Calucci, C. Pinzino, M. Zandomenighi, A. Capocchi, S. Ghirin – ghelli, F. Saviozzi, S. Tozzi, L. Gallechi // J. Agric. Food. Chem. – 2003. – Vol.12. – N4. – P. 927–934.

42. Dayan L. Pelvis inflammatory disease / L. Dayan // Aust. Fam. Physician. – 2006. – Vol. 35. – N11. – P. 3858–3862.

43. Dotto, J.E. Classification of microhysteroscopic images and their correlation with histological diagnoses I J.E. , B. Lema, J. Hamou Am Gynecol Laparosc. – 2003. – Vol. 10. – N2. – P. 233–246.

44. Dosiou, C. Natural killer cells in pregnancy and recurrent pregnancy loss: endocrine and immunologic perspectives / C. Dosiou, L.C. Giudice // End. Rev. – 2005. – Vol. 26. – N1. – P. 44–62.

45. Guillard, C. Role of HLA- G in innate immunity through direct activation of NF – kB in natural killer cells / C. Guillard, I. Zidi, C. Marcou, C. Menier, E.D. Carosella, P. Moreau // Mol. Immunol. – 2008. – Vol.45. – P. 419–427.

46. Kaufmanna, P. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia / P. Kaufmanna, S. Black, B. Huppertz // Biol. Reprod. – 2003. – Vol. 69. – P. 1–7.

47. Rajagopalan, S. Activation of NK cells by an endocytosed receptor for soluble HLA-G / S. Rajagopalan, Y.T. Bryceson, S.P. Kuppusamy, D.E. Geraghty, A. van der Meer, I. Joosten, E.O. Long // PLoS biology. – 2006. – Vol. 4. – N1. – P. 70–86.

48. Sanders, B. Uterine factors and infertility / B. Sanders // Reprod J, Med. – 2006. – Vol.51, №3. – P.169–176.

49. Sweet, R.L. Pelvic Inflammatory Disease / R.L. Sweet, H.C. Wiesenfeld. – London and New York: Taylor & Francis, 2006. – 173p.

50. Human decidual NK cells: unique phenotype and functional properties // Tabiasco J., Robot M., Aguerre-Girr M., El Costa H. [et al.] // Placenta. – 2006. – Vol. 27. – Suppl. A. – P. 34–39.

51. Ventolini, G. Hysteroscopy in the evaluation of patients with recurrent pregnancy loss: a cohort study in a primary care population / G. Ventolini, M. Zhang, J. Gruber // Surg. Endosc. – 2004. – Vol. 18. – №12. – P.1782–1784.