

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МАКРОТИПОВ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА

Виктор Евсеевич Радзинский<sup>1</sup>, Юрий Алексеевич Петров<sup>2\*</sup>, Елена Андреевна Калинина<sup>1</sup>,  
Дарья Валентиновна Широкова<sup>1</sup>, Мирослава Леонидовна Полина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Российский университет дружбы народов, г. Москва, Россия;

<sup>2</sup>Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону, Россия

Поступила 24.05.2016; принята в печать 06.09.2016.

**Реферат**

DOI: 10.17750/KMJ2017-27

**Цель.** Расширить представление о патогенезе хронического эндометрита на основании изучения рецепции и маркеров клеточной пролиферации/апоптоза при различных его макротипах в зависимости от характера микробной колонизации.

**Методы.** Проспективно обследована группа из 345 женщин с ранними репродуктивными потерями (наличием в анамнезе неразвивающейся беременности, самопроизвольного выкидыша, артифициального аборта, неудач экстракорпорального оплодотворения сроком до 6 мес после внутриматочного вмешательства), у которых гистологически верифицирован хронический эндометрит. Проведено микробиологическое исследование отделяемого цервикального канала, аспирата из полости матки, осуществлены диагностика возбудителей заболевания в полимеразной цепной реакции, гистероскопическое и патоморфологическое исследование эндометрия (пайпель-биопсия). Выделение гистероскопических макротипов — гиперпластического, гипопластического и смешанного — осуществляли на основании группирования признаков, характеризующих толщину, окраску и структуру слизистой оболочки, выраженность сосудистого рисунка в присутствии хронического воспалительного процесса. Иммуногистохимическое исследование эндометрия проводили с определением рецепторов к эстрогенам, прогестерону («Дакко», Дания), пролиферативной активности эпителиоцитов эндометрия — учитывали интенсивность экспрессии маркера Ki-67, который метит ядра клеток в G1-, G2- и S-фазу митотического цикла. Активность апоптоза в биоптатах слизистой оболочки матки оценивали на основании экспрессии белков CPP32.

**Результаты.** Структурно-функциональная дезинтеграция эндометрия при хроническом эндометрите реализуется в нарушении строгой детерминированности субмикроскопических особенностей клеточных элементов железистого эпителия и стромы эндометрия, однако каждому из макротипов присущи свойственные только ему нарушения гомеостаза и гомеокинеза ткани эндометрия.

**Вывод.** Дальнейшее изучение маркеров сигнальных цепочек управления пролиферативными каскадами на эндометриальном уровне в сопоставлении с ответом эндометрия на внедрение патогенного инфекта и морфологическими преобразованиями будет способствовать оптимизации диагностики и лечения хронического эндометрита и восстановлению фертильного потенциала после репродуктивных потерь.

**Ключевые слова:** макротип хронического эндометрита, патоморфологические особенности макротипов, экспрессия рецепторов к эстрогенам, прогестерону, Ki-67, CPP32.

### PATHOGENETIC FEATURES OF THE MACROTYPES OF CHRONIC ENDOMETRITIS

V.E. Radzinskiy<sup>1</sup>, Yu.A. Petrov<sup>2</sup>, E.A. Kalinina<sup>1</sup>, D.V. Shirokova<sup>1</sup>, M.L. Polina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

**Aim.** To expand the understanding of the pathogenesis of chronic endometritis based on the study of reception and markers of cell proliferation/apoptosis in its various macrotypes depending on the nature of microbial colonization.

**Methods.** We prospectively examined a group of 345 women with early reproductive losses (history of missed miscarriage, spontaneous abortion, artificial abortion, *in vitro* fertilisation failures during up to 6 months after intrauterine intervention), who had histologically verified chronic endometritis. A microbiological study of cervical discharge, aspirate from the uterus, identification of the pathogens with PCR, hysteroscopic and pathomorphological study of the endometrium (papel biopsy) were performed. Identification of hysteroscopic hyperplastic, hypoplastic and mixed macrotypes was carried out on the basis of groups of features characterizing the thickness, color and the structure of the mucous membrane, intensity of vascular pattern in the presence of chronic inflammatory process. Immunohistochemistry of endometrium was performed to determine endometrial receptors for estrogen, progesterone («Dako», Denmark), proliferative activity of endometrial epithelial cells; the intensity of the expression of Ki-67 marker, that marks the cell nucleus at G1-, G2- and S-phase of the mitotic cycle, was taken into account. Apoptosis activity in endometrial biopsies was evaluated on the basis of expression of CPP32 proteins.

**Results.** Structural and functional disintegration of the endometrium in chronic endometritis is presented as disorders of strictly determined submicroscopic features of the cellular elements of the glandular epithelium and stroma of the endometrium, however, each of the macrotypes has its own characteristic disturbances of homeostasis and homeokinesis of endometrial tissue.

**Conclusions.** Further study of the markers of signaling pathways regulating proliferative cascades at the endometrial level matched with endometrial response to the invasion of a pathogen and morphological transformations will allow optimizing the diagnosis and treatment of chronic endometritis and restoration of reproductive potential after reproductive losses.

**Keywords:** macrotipe of chronic endometritis, pathomorphological features of the macrotypes, expression of receptors for estrogen, progesterone, Ki-67, CPP-32.

Обращение к проблеме хронического эндометрита (ХЭ) в высокотехнологичную эру диагностики гинекологических болезней вскрыло парадокс: при достоверно высокой его частоте у женщин с повторными неудачами имплантации (30,3%), трубно-перитонеальным бесплодием (35%), невынашиванием (86,7%), неразвивающейся беременностью значительное количество случаев заболевания остаётся неучтённым, следовательно, нелеченым [3, 4, 7].

Предпосылки роста частоты ХЭ и прогностические факторы будущих демографических потерь — прерывание первой беременности практически у 40% женщин, отсутствие лечебно-реабилитационных мероприятий после репродуктивных потерь [5, 6, 8, 14]. Решение проблемы — в расширении представлений об этиопатогенезе ХЭ и разработке алгоритмизированного лечебно-диагностического подхода с учётом современных методик его выявления и последующим устранением управляемых факторов риска.

Предикторами эндометриального инфицирования можно считать ятрогенные аспекты. Отсутствие коррекции при подтвержденном дисбиозе генитального тракта или, наоборот, беспредметная «профилактическая» санация с ростом антибиотикорезистентных штаммов в условиях повреждения всех «защитных» биологических барьеров повышают уязвимость слизистой оболочки матки [7]. Сложности диагностики ХЭ включают стёртую картину, атипичное течение и первичную хронизацию процесса, малосимптомность клинических проявлений.

Эволюция коснулась и микробной природы ХЭ: хламидийная колонизация эндометрия уступила место негонококковым и нехламидийным эндометритам с персистенцией в слизистой оболочке матки *Mycoplasma genitalium* и вирусов [12].

Отрицание взаимосвязи заболевания с вагиноз-ассоциированными возбудителями сменилось признанием её вследствие выявления у отдельных больных условно-патогенных штаммов, анаэробных кокков в диагностически значимых титрах [10, 13]. Возрастание эндометриальной субпопуляции лейкоцитов сочеталось с выявлением трихомонад [18]. Полимикробную картину воспалительного процесса в эндометрии связывают с ятрогенными санациями нижних отделов генитального тракта, приводящими к развитию лекарственной устой-

чивости примитивных «супербактерий» (кишечной палочки, стафилококка). Поиск инфекционного триггера ХЭ нередко не даёт результатов [9].

Значимую лепту в понимание генеза вариантов ХЭ внесло заключение сессии Международной федерации акушеров и гинекологов (FIGO — от англ. International Federation of Gynecology and Obstetrics; 2012): при отсутствии инфекционного агента следует думать о его аутоиммунной природе.

Требуют обсуждения возможные сложности идентификации микробной культуры с рекомендацией дополнения скрининга исследованием на анаэробы, дискутабелен вопрос «чистоты» образцов эндометрия и их возможной контаминации цервикальной и вагинальной флорой.

Трудности интерпретации заключений инструментальных диагностических исследований объяснимы не только субъективизмом, но и отсутствием унификации отдельных признаков заболевания. Распознавание гистероскопического полиморфизма с выделением микрополипов и стромального отёка как отдельных маркёров ХЭ указывает на необходимость унификации визуальной картины воспалительного процесса в матке со стратификацией по клинко-эндоскопическим типам заболевания [12].

Раскрытие концепции патогенеза ХЭ и устранение структурно-функциональной несостоятельности воспалённого эндометрия невозможны вне обобщения изменений его морфологической структуры на микро- и макроскопическом уровнях.

Представления о морфологических феноменах ХЭ, обусловленных повреждением эндометрия инфекционным агентом с нарушением циклической трансформации и рецепторного аппарата слизистой оболочки матки, не новы. В.П. Сметник (2007), подчёркивая, что ХЭ — клинко-анатомическое понятие, выделяет следующие морфологические варианты:

- атрофический — с атрофией желёз, фиброзом стромы, её инфильтрацией лимфоидными элементами;
- кистозный — фиброзная ткань сдавливает протоки желёз, их содержимое сгущается, образуются кисты;
- гипертрофический — с соответствующей реакцией слизистой оболочки матки.

Суть дискуссий последних лет сводится к вопросу о генезе атрофии: это заключительная фаза хронического воспаления или следствие впервые возникшей и прогрес-

сирующей дистрофии? Гиперпластическая реакция слизистой оболочки как вариант ХЭ выступает опровержением изолированной роли исключительно прогестерон-дефицитных состояний в генезе невынашивания беременности, указывая на значимую роль недиагностированного вялотекущего воспалительного процесса.

Противоречие суждений о самостоятельности вариантов ХЭ или стадийности фаз воспалительного процесса разрешимо при изучении роли инфекта как индуктора морфологической трансформации слизистой оболочки, дисбаланса биологических процессов на клеточном уровне.

Интенсивность тканевого ремоделирования в воспалённом органе меняется, следовательно, претерпевают изменения процессы клеточной пролиферации, дифференцировки и апоптоза, указывая на то обстоятельство, что вопросы патогенетических подходов в терапии ХЭ неотделимы от анализа механизмов контроля эндометриального роста, дефектного при воспалении.

Срыв динамического равновесия в системе «микроорганизм-макроорганизм» у больных ХЭ интересен с позиции выявления сопутствующей бессимптомной эндометриальной персистенции микробного фактора различных патоморфологических стигм.

Реакция слизистой оболочки матки, характер изменений её микроархитектоники в ответ на внедрение различных инфектов, как и вовлечённость различных микробных агентов в эндометриальную регуляцию процессов апоптоза и пролиферации, экспрессию рецепторных белков, остаются малоизученными [16].

Контроль численности клеточных популяций эндометрия определяет баланс про- и антиапоптотических факторов. Управление пролиферативными каскадами в эндометрии оценивают по экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону, маркера пролиферации Ki-67, эффекторных каспаз апоптоза. Триггерная роль блокаторов апоптоза доказана для гонококка, *Mycoplasma hominis*, но детально — для хламидий за счёт деградации проапоптотических белков семейства ВНЗ и стимуляции экспрессии антиапоптотических белков Bcl и IAP [15]. Роль данных инфектов как активаторов каскада воспалительных событий с избыточной клеточной пролиферацией эндометрия требует дальнейших детальных исследований.

Аспекты лечения ХЭ остаются дискус-

сионными, нередко — заведомо необоснованными из-за избытка схем, не имеющих доказательной базы. Остроту проблемы выбора патогенетического лечения женщин с хроническим воспалительным процессом в эндометрии подтверждает факт необоснованного назначения антибиотиков при тазовой боли в 75% (!) случаев.

Фактическая потребность в антибактериальной терапии у больных ХЭ многократно ниже и определяется необходимостью эрадикации персистирующего патогена. Необоснованное назначение антибиотиков не только активирует аутоиммунные процессы, но и усугубляет существующие репродуктивные нарушения. Однако именно с эффективной антибактериальной терапией связывали отсутствие достоверных различий между показателями гестационных осложнений, преждевременных родов и частотой наступления беременности при рецидивирующих неудачах в циклах экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов у женщин с ХЭ [15].

Полагаем, что теоретическое обоснование методов лечения ХЭ возможно после комплексного изучения триггеров заболевания с развитием единых каскадов воспалительных реакций и обусловленных эндометриальной реактивностью на фоне дисрегуляции тонких механизмов программированной клеточной гибели, рецепторной активности, возможно, во взаимосвязи с колонизацией слизистой оболочки различными инфектами.

Оптимизация диагностического алгоритма ХЭ за счёт сведения гистероскопических признаков к визуально доминирующему типу оправдана в связи с нередко затруднительной интерпретацией их по отдельности. Типологию ХЭ ранее рассматривали, однако вне взаимосвязи гистероскопических признаков с морфологическими особенностями, тем более — с микробной колонизацией эндометрия.

Цель исследования — расширить представление о патогенезе ХЭ на основании изучения рецепции эндометрия и маркеров клеточной пролиферации/апоптоза при различных макротипах воспаления, их обусловленности характером микробной колонизации.

В исследование вошли женщины (n=345) с ранними репродуктивными потерями в анамнезе (неразвивающейся беременностью, самопроизвольным выкидышем, артифициальным абортom, неудачами экстра-

корпорального оплодотворения со сроком не менее 6 мес после опорожнения матки) и гистологически верифицированным ХЭ.

Объём исследований: клинико-статистический анализ, микробиологическое исследование отделяемого цервикального канала и аспирата из полости матки, гистероскопия и патоморфологическое исследование эндометрия (пайпель-биопсия).

Гистероскопию проводили на 7–9-й день менструального цикла. Сочетали её с аспирационной биопсией эндометрия и последующим гистологическим исследованием соскоба, что давало возможность определить локализацию патологически изменённой слизистой оболочки, произвести прицельное удаление последней и проконтролировать полноценность удаления.

Выделение гистероскопических макротипов — гиперпластического, гипопластического и смешанного — осуществляли на основании группирования признаков, характеризующих толщину, окраску и структуру слизистой оболочки, выраженность сосудистого рисунка в присутствии хронического воспалительного процесса.

Аспирационную пайпель-биопсию эндометрия выполняли на 7–9-й день менструального цикла (одновременно с гистероскопией) и на 22–24-й день для оценки адекватности секреторной трансформации эндометрия. Морфологическое исследование биоптатов эндометрия проводили с применением стандартных аппаратных методов фиксации, проводки и окраски ткани.

Инструментальной диагностике предшествовало микробиологическое исследование, при необходимости проводили санацию нижних отделов генитального тракта.

Иммуногистохимическое исследование эндометрия осуществляли одновременно с биопсией эндометрия с определением рецепторов к эстрогенам, прогестерону («Дак», Дания; в обе фазы менструального цикла), пролиферативной активности эпителиоцитов эндометрия — учитывали интенсивность экспрессии маркера Ki-67 (на 22–24-й день менструального цикла), который метит ядра клеток в G1-, G2- и S-фазу митотического цикла. Активность апоптоза в биоптатах слизистой оболочки матки оценивали на основании экспрессии белков CPP32 (в обе фазы менструального цикла).

Для статистической обработки результатов исследования в качестве основного программного обеспечения использовали пакет прикладных программ Statistica for

Windows, Release 9.0 компании Stat Soft Inc., США (2010).

Статистическая обработка включала вычисление абсолютных значений, определение средней арифметической (M), среднего квадратичного отклонения (SD), средней ошибки (m). Достоверность различий оценивали методами вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента. Сравнение групп по качественному бинарному признаку производили с помощью вычисления критерия Фишера для несвязанных групп. Различие между сравниваемыми величинами признавали статистически значимым при  $p < 0,05$  ( $t > 2,0$ ).

Всё многообразие вариантов с группированием характеристик толщины, окраски и структуры слизистой оболочки, выраженности сосудистого рисунка в присутствии хронического воспалительного процесса компилировалось в три макротипа: смешанный (46,9%), гиперпластический (31,2%), гипопластический (21,9%).

Преобладающие макроскопические признаки:

- при смешанном макротипе слизистая оболочка неравномерной окраски (49,4%) и толщины (77,3%), с очаговой или диффузной гиперемией (61,4%), её полиповидными разрастаниями (62,7%), чередованием неизменённых участков с истончёнными;

- при гиперпластическом макротипе ХЭ преобладали гипертрофированная бледно-розовая слизистая оболочка (62%), отёк стромы с гиперемией слизистой оболочки и микрополипами (82,7%);

- при гипопластическом макротипе слизистая оболочка бледная, тусклого белесоватого цвета (47,6%) истончённая (57,1%), без выраженного сосудистого рисунка, с внутриматочными синехиями (61,9%).

Доминирующим структурным компонентом воспаления в слизистой оболочке матки независимо от макротипа ХЭ выступала выраженная лимфоцитарная инфильтрация стромы и клеток эндометрия: диффузная — преимущественно при гиперпластическом (80,7%) и смешанном (68,5%) макротипах, очаговая — при гипопластическом (69,2%). Частота выявления при ХЭ плазматических клеток (в среднем 75,2% у женщин со смешанным и гиперпластическим макротипами, 53,3% — с гипопластическим) позволила опровергнуть представление о восприятии их исключительно как маркёров воспалённой слизистой оболочки матки.

Дистрофически-атрофические повреж-

дения клеток базального и железистого слоёв эндометрия, отражающие избыточность апоптоза покровных эпителиоцитов и glandулоцитов слизистой оболочки при низкой пролиферативной активности, преобладали в гистопрепаратах представительниц с гипопластическим макротипом ХЭ (85%). При смешанном варианте воспаления эндометрия нарушение стромально-эпителиальных взаимоотношений, пониженный объём сосудов и выраженную фибропластическую трансформацию стромы выявляли только у 37,8% пациенток. Признаки дистрофии клеток на фоне вялотекущего воспалительного процесса преобладали при гиперпластическом варианте ХЭ (34,2%) и в 3 раза реже встречались при гипопластическом (11,7%).

Характерной особенностью гиперпластического макротипа ХЭ была очаговая гиперплазия базального слоя и гладкомышечных клеток (79,8%), указывая на возрастание пролиферативной активности слизистой оболочки. Интенсификацию функциональной активности органов и систем за счёт клеточной пролиферации или гипертрофии, в том числе и внутриклеточных структур, полагают закономерным следствием реактивности в условиях нарушения естественного процесса регенерации.

Структурный мозаицизм с чередованием участков фиброза и атрофии доминировал у представительниц со смешанным макротипом ХЭ. Фибробластическая перестройка стромы и стенок спиральных сосудов преобладала при гипопластическом варианте хронического воспаления слизистой оболочки матки (74,2%), причём очаговый фиброз выражался в уплотнении волокнистой ткани вокруг сосудов, диффузный — в фиброзировании обширных участков эндометрия. Признаки продуктивных васкулитов, в том числе кровоизлияния в строму, выявляли только при гиперпластическом и смешанном макротипах ХЭ (40,6 и 31,5% соответственно).

Дисхроноз эндометрия, отсутствие децидуоподобного метаморфоза и наличие неадекватной фазы менструального цикла слабо васкуляризованной слизистой оболочки, определяемые с прочими маркерами гипопластического ХЭ (72,5%), расценивали как следствие обусловленности недостаточности лютеиновой фазы вялотекущим воспалительным процессом в слизистой оболочке матки [2].

Безусловно, клиницисту важно осозна-

вать, что суть любого хронического воспаления составляет инфильтрация очага лимфоцитами, высокоактивными макрофагами с развитием в периферическом лимфоидном органе аутоиммунного мононуклеарно-инфильтративного процесса. Вероятно, определяемые морфологические стигмы диагностируемого ХЭ выступают отражением различной фенотипической экспрессии эпителиоцитов как степени существующего на момент исследования эндометриального повреждения. Вероятно, атрофию клеток можно рассматривать как заключительную фазу хронического воспаления и как следствие первично возникшей и прогрессирующей дистрофии эпителии параллельно склерозу стромы и редукции сосудов микроциркуляторного русла.

В рамках концепции об истощении регенераторно-пластического потенциала обусуждается формирование порочного круга, когда гипоксия и «оксидативный стресс» вкупе с хроническим воспалением провоцируют аутоиммунные реакции — и наоборот. Полагаем, можно рассматривать выделение макротипов ХЭ в рамках стадийности единого процесса, поддерживаемого взаимообусловленностью воспалительных и аутоиммунных факторов.

Представляется значимым выяснение наличия сопряжённости морфологической вариабельности воспалённого эндометрия с инфицированностью его различными микробными агентами. Контаминация слизистой оболочки матки вагинальными и цервикальными инфектами была исключена: проводили тщательную санацию нижних отделов гениталий до забора слизистой оболочки на исследование, и по факту имела место дискордантность — несовпадение инфектов цервикального канала и эндометрия.

Микробные агенты в цервикальном канале выявляли чаще, чем в эндометрии: при гиперпластическом макротипе — в 1,3 раза, при смешанном — в 1,2 раза, при гипопластическом — в 1,1 раза. Дискордантность микробиологической структуры эндометрия зарегистрирована в 63,8% случаев, причём вариабельность касалась как изолированных инфектов, так и их микстов.

Распределение ряда инфектов и микробных ассоциаций в зависимости от макротипа ХЭ показало: комбинация хламидии + вирус простого герпеса 2-го типа (ВПГ-2) встречалась преимущественно при гиперпластическом варианте (15,8%;  $p < 0,05$  при сравнении с двумя другими группа-

ми). Аналогична тенденция преобладания в данной группе сочетания хламидиоза, инфекции, обусловленной ВПГ-2, и условно-патогенных микроорганизмов. Последние в диагностически значимых титрах в группах с гипопластическим и смешанным типами ХЭ выявлены практически у 45,8 и 37,8% женщин соответственно ( $p < 0,05$  при сравнении с группой с гиперпластическим типом).

Комбинация микоплазменной инфекции с инфекцией, обусловленной ВПГ-2, оказалась свойственна пациенткам со смешанным макротипом ХЭ (15,3%), при остальных вариантах частота составила 5,1% ( $p < 0,05$  при сравнении с обоими другими макротипами).

Ассоциация микоплазм и хламидий в равной степени встречалась при всех макротипах ХЭ (4,2; 7,2 и 5,3% при гипопластическом, смешанном и гиперпластическом типах соответственно), как и сочетание условно-патогенных микроорганизмов с ВПГ-2 (5,8; 8,1 и 6,1% соответственно).

Удельный вес аутоиммунного эндометрита в группах с различными макротипами при гипопластическом составил — 31,7%, при смешанном — 24,4%, при гиперпластическом — 32,4%.

Функциональную активность рецепторного аппарата эндометрия позиционируют как один из факторов, определяющих способность к имплантации и пролонгированию беременности [17], что оправдывает интерес к изучению его изменений при ХЭ.

Результаты иммуногистохимического исследования слизистой оболочки матки при различных макротипах ХЭ рассматривали в совокупности с оценкой наличия и характера бактериально-вирусной обсеменённости. Оценка рецептивного статуса и маркёров клеточного роста свидетельствовала о различной для макротипов ХЭ степени повреждений микроархитектоники эндометрия, определяемой персистенцией инфектов.

В группе с гипопластическим макротипом ХЭ с эндометриальным инфицированием преимущественно представителями условно-патогенной флоры в диагностически значимых титрах (энтерококки и кишечная палочка, анаэробы и бактероиды) выявлена низкая экспрессия эстрогеновых рецепторов в железах и строме, как и прогестероновых ( $p < 0,05$  при сравнении с другими двумя группами). Выраженная экспрессия белка СРР32 эпителием желёз и стромы на фоне резкого снижения маркёра

пролиферации Ki-67 указывала на преобладание процессов запрограммированной клеточной гибели при гипопластическом макротипе ХЭ.

Очевидно, выраженные деструктивные процессы в эндометрии, диагностируемые отчасти гистероскопически и подтверждаемые при морфологическом исследовании, указывают на истощение регенераторно-пластического потенциала слизистой оболочки матки. Значительные нарушения эпителиально-стромальных взаимоотношений вследствие либо гибели самих клеток, либо утраты ими рецепторов могут выступать следствием избыточной продукции проапоптотических белков в присутствии низкоиммуногенных условно-патогенных микроорганизмов, длительно персистирующих в эндометрии бессимптомно.

Логичность наших заключений соотносится с наблюдениями [1] дискринизма при неадекватной рецепторной активности эндометрия и выраженной десквамации glanduloцитов маточных желёз, предрасполагающих к репродуктивным потерям при отсутствии своевременного объёма лечебно-диагностических мероприятий.

Фактор бактериальной мимикрии, способность инфектов за счёт антигенного дрейфа управлять апоптотической гибелью клеток организма-хозяина, а следовательно — и численностью клеточных популяций эндометрия в срезе соотношения с предикцией стадии гипопластического макротипа хронического эндометриального воспаления, требует дальнейших научных исследований. Текущие предположения касаются дистрофически-атрофических изменений эндометрия как адаптивной реактивности на персистенцию условно-патогенных штаммов [11].

Гистофизиологические особенности эндометрия при смешанном макротипе ХЭ показали: повышенное содержание эстрогеновых рецепторов в железах на фоне сниженной их активности в строме и нормального распределения прогестероновых рецепторов выявляли в присутствии высокой обсеменённости слизистой оболочки условно-патогенными микроорганизмами, микоплазмами, их ассоциациями (в диагностически значимых титрах), в том числе ВПГ-2.

Подобная микробная контаминация эндометрия соответствовала морфологической вариабельности — чередованию участков атрофии с очаговой гиперплазией слизистой оболочки. Маркёры, соот-

ветствующие этим изменениям — эффекторная каспаза апоптоза каспаза-3 и Ki-67, экспрессия которых в эпителии желёз и строме была повышенной, — указывали на несбалансированность процессов пролиферации и апоптоза с преобладанием темпов клеточного обновления.

Отличительная особенность представительниц с гиперпластическим типом ХЭ с выявленной эндометриальной персистенцией хламидиями, ВПГ-2, их сочетанием и в ассоциации с условно-патогенными инфектами в диагностически значимом титре — преобладание эстрогеновых рецепторов в железах при снижении их количества в строме, низкий уровень прогестероновых рецепторов в железах ( $p < 0,05$ ). Совокупность указанного рецепторного дисбаланса на фоне преобладания маркера Ki-67 в эпителиальных и стромальных клетках эндометрия и сниженных в сравнении со значениями здоровых женщин показателей каспазы-3 указывала на избыточную активность сигнальных пролиферативных каскадов.

Примечательно, что в условиях контаминации эндометрия хламидиями, способными к подавлению апоптоза за счёт продукции проапоптотических белков, в том числе белков теплового шока, пролиферативная направленность пула эндометриальных клеток представляется допустимой для данных инфектов. Изучение в дальнейших исследованиях роли инфекта как триггера клеточной пролиферации будет способствовать пониманию тонких механизмов эндометриального повреждения, индукции не только каскада воспалительных реакций, но и гиперпластического поражения эндометрия.

Следовательно, структурно-функциональная дезинтеграция слизистой оболочки при ХЭ реализуется в нарушении строгой детерминированности субмикроскопических особенностей клеточных элементов железистого эпителия и стромы с нарушением гомеостаза и гомеостатической ткани для каждого из макротипов.

Выделение гистероскопических макротипов ХЭ со свойственными им морфологическими стигмами позволяет рассматривать степень эндометриального повреждения с позиций стадийности хронического эндометриального воспаления. Пик деструктивных изменений в эндометрии с развитием регенеративно-пластической недостаточности и арецептивности соответствует гипопластическому макротипу ХЭ.

Соотнесение макротипа ХЭ с характером эндометриального ремоделирования, вовлечением в воспаление всех компонентов эндометрия, вплоть до экстрацеллюлярного матрикса, дисбалансом процессов апоптоза и пролиферации и вариантами нарушения экспрессии рецепторных белков позволит более результативно в сравнении со стандартными методами реализовать тактику дифференцированного восстановления фертильности после репродуктивных потерь. Детализация видового разнообразия реактивности воспалённой слизистой оболочки с изменением микроархитектоники, нарушениями эстрогеновой и прогестероновой рецепции, регуляции клеточного цикла на фоне персистенции инфектов подтверждает целесообразность комплексной оценки морфологических и инструментальных данных. Научно-практическая значимость подобных исследований, раскрывающих недостающие звенья патогенеза и способствующих оптимизации диагностики вялотекущих воспалительных процессов эндометрия, бесспорна.

Индивидуальный подход к больным с репродуктивными потерями с выявлением в результате комплексной оценки структурно-функциональной несостоятельности слизистой оболочки матки позволит реализовать патогенетически обоснованную терапию, соответствующую макротипу ХЭ и в целом — стадии, степени выраженности эндометриального повреждения.

## ВЫВОД

Дальнейшее изучение маркеров сигнальных цепочек управления пролиферативными каскадами на эндометриальном уровне в сопоставлении с ответом эндометрия на внедрение патогенного инфекта и морфологическими преобразованиями будет способствовать оптимизации диагностики и лечения хронического эндометрита и восстановлению фертильного потенциала после репродуктивных потерь.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Коваленко В.Л., Воропаева Е.Е., Казачков Е.Л. и др. Патоморфология эндометрия при бактериальном вагинозе, ассоциированном с хроническим эндометритом. *Арх. патол.* 2008; (2): 6–8. [Kovalenko V.L., Voropaeva E.E., Kazachkov E.L. et al. Endometrial pathomorphology in bacterial vaginosis associated with chronic endometritis. *Arkhiv patologii.* 2008; (2): 6–8. (In Russ.)]
2. Овсянникова Т.В., Камилова Д.П., Феоктисов А.А. Оценка частоты, морфологической и микро-

биологической структуры хронического эндометрита у пациенток с трубно-перитонеальной формой бесплодия и неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения. *Гинекология*. 2009; (3): 31–34. [Ovsyannikova T.V., Kamilova D.P., Feoktistov A.A. Evaluation of frequency, morphological and microbiological structure of chronic endometritis in female patients with tubular-peritoneal infertility and in vitro fertilization failures. *Ginekologiya*. 2009; (3): 31–34. (In Russ.)]

3. Петров Ю.А., Радзинский В.Е., Калинина Е.А. и др. Возможности таргетной терапии хронического эндометрита с учётом патоморфотипа. *Мед. вестн. Юга России*. 2015; (4): 71–75. [Petrov Yu.A., Radzinskiy V.E., Kalinina E.A. et al. Opportunities of target therapy of chronic endometritis with pathogonia. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii*. 2015; (4): 71–75. (In Russ.)]

4. Петров Ю.А. Микробиологические детерминанты хронического эндометрита. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки*. 2011; (6): 44–50. [Petrov Yu.A. Microbiological determinants of chronic endometritis. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Severo-Kavkazskiy region. Series: Estestvennye nauki*. 2011; (6): 44–50. (In Russ.)]

5. Петров Ю.А. Эффективность сонографической диагностики хронического эндометрита. *Вестн. Рос. ун-та Дружбы народов. Серия: Медицина*. 2011; (S5): 248–253. [Petrov Yu.A. Efficacy of sonographic diagnosis of chronic endometritis. *Vestnik Rossiyskogo universiteta Druzhby narodov. Series: Meditsina*. 2011; (S5): 248–253. (In Russ.)]

6. Петров Ю.А. Гистероскопическая характеристика эндометрия женщин с ранними репродуктивными потерями. *Вестн. Рос. ун-та Дружбы народов. Серия: Медицина*. 2011; (S5): 243–247. [Petrov Yu.A. Hysteroscopic characteristics of endometrium for women with early-term pregnancy losses. *Vestnik Rossiyskogo universiteta Druzhby narodov. Series: Meditsina*. 2011; (S5): 243–247. (In Russ.)]

7. Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А. *Ранние сроки беременности*. Изд. 2-е, испр. и доп. М.: Медиабюро. Статус презенс. 2009; 480 с. [Radzinskiy V.E., Orazmuradov A.A. *Rannie sroki beremennosti*. (Early pregnancy.) 2nd ed. Moscow: Mediabyuro. Status prezens. 2009; 480 p. (In Russ.)]

8. Радзинский В.Е., Петров Ю.А., Полина М.Л. Эффективность импульсной электротерапии в комплекс-

ном лечении больных хроническим эндометритом. *Казанский мед. ж.* 2012; 93 (1): 72–76. [Radzinskiy V.E., Petrov Yu.A., Polina M.L. The clinical effectiveness of impulse electrotherapy in the complex treatment of patients with chronic endometritis. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2012; 93 (1): 72–76. (In Russ.)]

9. Andrews W.W., Hauth J.C., Cliver S.P. et al. Association of asymptomatic bacterial vaginosis with endometrial microbial colonization and plasma cell endometritis in nonpregnant women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006; 195 (6): 1611–1616.

10. Beruchashvili M., Gogiashevili L., Datunashvili E. et al. Morphological peculiarities of endometrium in chronic endometritis associated with bacterial vaginosis. *Georgian Med. News*. 2010; (181): 59–63.

11. Böhme L., Albrecht M., Riede O. et al. *Chlamydia trachomatis*-infected host cells resist dsRNA-induced apoptosis. *Cell. Microbiol.* 2010; 12 (9): 1340–1351.

12. Cicinelli E., De Ziegler D., Nicoletti R. et al. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies. *Fertil. Steril.* 2008; 89 (3): 677–684.

13. Glukhova E.V., Cherkasov S.V., Sgibnev A.V., Bukharin O.V. Characteristics of microecological disturbances during endometritis. *J. Microbiol. Epidemiol. Immunobiol.* 2009; (4): 93–96.

14. Johnston-MacAnanny E.B., Hartnett J., Engmann L.L. et al. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil. Steril.* 2010; 93 (2): 437–441.

15. Kasius J.C., Fatemi H.M., Bourgain C. et al. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome. *Fertil. Steril.* 2011; 96 (6): 1451–1456.

16. Maybin J.A., Critchley H.O., Jabbour H.N. Inflammatory pathways in endometrial disorders. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2011; 15 (335): 42–51.

17. Mishra K., Wadhwa N., Guleria K. et al. ER, PR and Ki-67 expression status in granulomatous and chronic non-specific endometritis. *Obstet. Gynecol. Res.* 2008; 34 (3): 371–378.

18. Reighard S.D., Sweet R.L., Vicetti M.C. et al. Endometrial leukocyte subpopulations associated with *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, and *Trichomonas vaginalis* genital tract infection. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011; 205 (4): 324–327.

УДК 618.19-006: 616-073.75: 616-073.756.8

## МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ НЕПАЛЬПИРУЕМОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Сузан Сабир кызы Ватанха\*, Сади Акиф оглы Сарыев

Национальный центр онкологии, г. Баку, Азербайджан

Поступила 07.10.2016; принята в печать 01.11.2016.

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2017-34

**Цель.** Оценка чувствительности магнитно-резонансной томографии в диагностике рака молочной железы при её использовании после рентгеновской маммографии и ультразвукового исследования молочных желёз.

**Методы.** В обследуемую группу вошли 70 пациенток с непальпируемыми образованиями молочной железы, у которых при осуществлённых ранее исследованиях (рентгеновской маммографии и ультразвуковом исследовании молочных желёз) были выявлены изменения молочной железы. Магнитно-резонансная томография была проведена на аппарате Siemens Magnetom Avanto с мощностью магнитного поля 1,5 Тл.

**Результаты.** Наиболее часто непальпируемые образования диагностировали в возрастной группе 45–60 лет (60,0%), несколько реже — в возрастной группе 39–45 лет (22,9%), у больных в возрастной группе 61–69 лет — в 10,0% (7 больных). У 7,1% больных возраст был старше 70 лет. Все впервые обнаруженные непальпируемые опухоли молочной железы подвергали морфологической верификации. При совместном использовании дан-