

15. De Leest HTJ, Steen KS, Bloemena E, Lems WF, Kuipers EJ, Van de Laar MAFJ, et al. Helicobacter pylori eradication in patients on long-term treatment with NSAIDs reduces the severity of gastritis: a randomized controlled trial. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43(2):140-146. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181595b40.
16. Frezza M, Gorji N, Melato M. The histopathology of non-steroidal anti-inflammatory drug induced gastroduodenal damage: correlation with Helicobacter pylori, ulcers, and haemorrhagic events. *J Clin Pathol*. 2001;54(7):521-525.
17. Caselli M, LaCorte R, DeCarlo L, Aleotti A, Trevisani L, Ruina M, et al. Histological findings in gastric mucosa in patients treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Clin Pathol*. 1995;48(6):553-555.
18. McCarthy DM. Helicobacter pylori infection and gastroduodenal injury by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1991;187:91-97.
19. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988;31(3):315-324.
20. Chan FK, Sung JJ, Chung SC, To KF, Yung MY, Leung VK, et al. Randomised trial of eradication of Helicobacter pylori before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. *Lancet*. 1997;350(9083):975-979.
21. Chan FKL, To KF, Wu JCY, Yung MY, Leung WK, Kwok T, et al. Eradication of Helicobacter pylori and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9300):9-13.
22. Ishikawa N, Fuchigami T, Matsumoto T, Kobayashi H, Sakai Y, Tabata H, et al. Helicobacter pylori infection in rheumatoid arthritis: effect of drugs on prevalence and correlation with gastroduodenal lesions. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(1):72-77.
23. Dikareva EA, Matveenko ME, Pimanov SI, Makarenko EV. Klinicheskie, ehndoskopicheskie i morfologicheskie ehffekty eh-radikacii Helicobacter pylori u pacientov, dlitel'no ispol'zuyushchih nesteroidnye protivovospalitel'nye sredstva. *Vestn VGMU*. 2014;13(5):52-59. (in Russ.)
24. Kunovská M, Dite P, Lata J, Dolina J, Prásek J. Helicobacter pylori negative gastroduodenal lesions in subjects treated with NSAID. *Vnitř Lek*. 2000;46(7):384-386.

Поступила 06.02.2019

УДК 618.14-07:618.177

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭКСПРЕССИИ FoxP3 И CD56 В ЭНДОМЕТРИИ

Ю. А. Лызикова, Д. А. Зиновкин

Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»
г. Гомель, Республика Беларусь

Цель: оценить клинические особенности пациенток с бесплодием и определить иммуногистохимические показатели эндометрия с использованием маркеров локального иммунитета.

Материалы и методы. Изучены клинико-anamnestические особенности, экспрессия FoxP3 и CD56 в эндометрии у пациенток с бесплодием. Биопсию эндометрия у пациенток проводили в зависимости от длительности менструального цикла на 7–9-й день после овуляции с помощью аспирационной кюретки ProfiCombi («Симург», Беларусь).

Результаты. Всего обследовано 55 пациенток репродуктивного возраста. В основную группу вошли 40 (72,73 %) пациенток с бесплодием, группу сравнения составили 15 (27,27 %) пациенток без патологии репродуктивной функции, проходивших обследование с целью прегравидарной подготовки. У пациенток с бесплодием отмечена высокая частота внутриматочных манипуляций — 22,50 % ($\chi^2 = 4,04$; $p = 0,05$), у пациенток группы сравнения указанные хирургические операции не проводились. При иммуногистохимическом исследовании эндометрия хронический эндометрит диагностирован у 37 (92,50 %) пациенток с бесплодием и у 2 (13,33 %) пациенток группы сравнения ($\chi^2 = 33,14$; $p < 0,001$). Экспрессия CD56 в эндометрии составила 15,30 (12,60; 18,60) у пациенток с бесплодием и 4,90 (4,00; 5,60) — у пациенток группы сравнения ($z = 4,96$, $p < 0,001$). Экспрессия FoxP3 составила 3,00 (2,30; 3,70) в основной группе, в группе сравнения данный показатель не определен ни у одной пациентки ($p < 0,001$).

Заключение. Частота встречаемости хронического эндометрита у пациенток с бесплодием более чем в 7 раз ($p < 0,001$) превышала аналогичный показатель у женщин в группе сравнения. У женщин основной группы в эндометрии определялись более высокие значения ($p < 0,001$) показателей локального иммунитета CD56 и FoxP3. Высокая экспрессия FoxP3 и CD56 в эндометрии у пациенток с бесплодием, вероятно, обуславливает локальные нарушения иммунного ответа, что ухудшает прогноз наступления и вынашивания беременности. Фактором риска хронического эндометрита являются частые внутриматочные манипуляции, что необходимо учитывать при выборе методов обследования пациенток с бесплодием.

Ключевые слова: бесплодие, хронический эндометрит, CD56, FoxP3.

Objective: to evaluate the clinical features of infertile female patients and to determine the immunohistochemical parameters of the endometrium using local immunity markers.

Material and methods. The clinical and anamnestic features, FoxP3 and CD56 expression in the endometrium have been studied in infertile patients. Endometrial biopsy was performed depending on the duration of the menstrual cycle on 7–9 days after ovulation using the ProfiCombi aspiration curette (Simurg, Belarus).

Results. 55 female patients of the reproductive age altogether were examined. 40 (72.73 %) infertile patients were included in the main group, and the control group consisted of 15 (27.27%) patients with no reproductive malfunction who had undergone preconception checkup. The infertile patients had a high rate of intrauterine manipulation — 22.50 ($\chi^2 = 4.04$; $p = 0.05$), the patients of the comparison group had not undergone these surgical operations. During the immunohistological investigation, chronic endometritis was diagnosed in 37 (92.50 %) infertile patients and in 2 (13.33 %) patients of the control group ($\chi^2 = 33.14$; $p < 0.001$). The expression of CD56 in the endometrium was 15.30 (12.60; 18.60) in the infertile patients and 4.90 (4.00; 5.60) in the patients of the control group ($z = 4.96$, $p < 0.001$). FoxP3 expression was 3.00 (2.30; 3.70) in the main group, FoxP3 was not expressed in any patients of the control group ($p < 0.001$).

Conclusion. The prevalence of chronic endometritis in the infertile patients was 7 times ($p < 0.001$) as high as that in the women in the comparison group. The women of the main group revealed higher values ($p < 0.001$) of local CD56 and FoxP3 immunity in the endometrium. Evidently, high FoxP3 and CD56 expression in the endometrium of infertile patients causes local disorders of the immune response, which worsens the prognosis of impregnation and carrying of pregnancy. Frequent intrauterine manipulations are a risk factor for chronic endometritis, which should be taken into account during the selection of methods of examination of infertile patients.

Key words: infertility, chronic endometritis, CD56, FoxP3.

Problemy zdorov'ya i ekologii. 2019 Jan-Mar; Vol 59 (1): 35-40

The Clinical Description of Infertile Female Patients and Immunohistochemical Evaluation of FoxP3 and CD56 Expression in the Endometrium

Yu. A. Lyzikova, D. A. Zinovkin

Введение

Высокая распространенность бесплодия объясняет всеобщее внимание к этой проблеме. С проблемой бесплодного брака сталкивается 15,00 % супружеских пар репродуктивного возраста, особенно актуальна в настоящее время проблема неудач в рамках вспомогательных репродуктивных технологий [1]. Только 33,00 % циклов вспомогательных репродуктивных технологий приводит к наступлению беременности, рождением ребенка заканчивается 27,00 % циклов, при переносе замороженных эмбрионов частота снижается до 18,60 % [2, 3].

Эндометрий у женщин с нарушениями репродуктивной функции характеризуется иммуноморфологическими особенностями, которые приводят к нарушению имплантации и плацентации [4].

С экспрессией CD56 в эндометрии связывают не только бесплодие, но и развитие преэклампсии, задержки развития плода, преждевременные роды [5].

Ведущую роль в контроле иммунных реакций выполняют Т-регуляторные клетки (Treg) — специфические иммунные клетки, которые регулируют такие иммунные реакции, как пролиферация и активация Т-клеток, макрофагов, В-клеток, НК-клеток. Treg играют ведущую роль в контроле, снижении и регулировании иммунного ответа на инфекционный агент и опухолевые клетки [6]. В последние годы получены данные об их способности подавлять иммуновоспалительные реакции в ответ на широкий спектр физиологических и патологических стимулов, также поддерживать имму-

нологическую толерантность [7, 8, 9]. В отличие от других представителей подсемейства FoxP3 специфичен только для клеток иммунной системы. В последнее время отмечается повышенный интерес исследователей к изучению экспрессии FoxP3 и изменений экспрессии Treg при заболеваниях [10, 11]. Иммунологическую защиту эмбриона от материнского иммунного ответа обеспечивает нормально функционирующий эндометрий. При нормально протекающей беременности уровень Treg снижается во время имплантации и повышается на 10-й день после имплантации [12, 13]. Однако данные о взаимосвязи экспрессии FoxP3 и фертильностью у женщин противоречивы [14]. Иммуногистохимическое исследование эндометрия является объективной оценкой фенотипа клеток эндометрия, позволяющей определить количество цитотоксических клеток, препятствующих имплантации эмбрионов, что может быть использовано в клинической практике. Кроме того, на сегодняшний день отсутствуют данные о связи данных клеток иммунного микроокружения матки с сопутствующей бесплодию гинекологической патологией.

Цель исследования

Оценить клинические особенности пациенток с бесплодием и иммуногистохимическую характеристику эндометрия с использованием оценки маркеров локального иммунитета.

Материалы и методы

Данная работа являлась проспективным «случай-контроль» исследованием. Критерии включения и исключения из исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Критерии отбора пациенток в исследование

Критерии включения	Критерии исключения
Возраст пациенток от 18 до 45 лет	Возраст пациенток менее 18 и более 49 лет
Отсутствие/наличие бесплодия	Прием гормональных препаратов на момент исследования
Отсутствие врожденных пороков репродуктивной системы	Врожденные пороки репродуктивной системы
Отсутствие воспалительных заболеваний органов малого таза	Острые воспалительные заболевания органов малого таза
Отсутствие злокачественных новообразований в анамнезе	Злокачественные новообразования в анамнезе

Таким образом, в исследование включено 55 пациенток репродуктивного возраста (40 пациенток — основная группа, 15 — группа сравнения). Медиана среднего возраста обследованных пациенток основной группы составила 29,00 (26,00; 30,08) года, в группе сравнения — 26,80 (25,54; 29,00) года. Всеми пациентками, участвовавшими в исследовании, было подписано добровольное информированное согласие.

Биопсию эндометрия у пациенток обеих групп проводили с помощью аспирационной кюретки ProfiCombi («Симург», Беларусь) на 7–9-й день после овуляции, в зависимости от длительности менструального цикла. В качестве материала для исследования использовались образцы эндометрия. Биоптаты фиксировали в 10% нейтральном формалине с фосфатным буфером. Проведенный материал заливали в парафиновые блоки. На ротаторном микротоме Microm HM 304 E (Thermo Scientific, Германия) из парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 3–4 мкм, которые в дальнейшем монтировались на предметные силанизированные стекла Thermo SuperFrost (Thermo Scientific, Германия). Иммуногистохимическое окрашивание проводили согласно стандартным протоколам с использованием первичных антител к CD56 (ready-to-use, Diagnostic Biosystems, США), FoxP3 (1:100, Abcam, Великобритания) и системы визуализации Uno Vue Mouse/Rabbit Detection System Kit (Diagnostic Biosystems, США). Срезы заключали под предметные стекла с использованием монтирующей среды Biomount (BioOptica, Италия). Для определения NK-лимфоцитов в эндометрии применяли антитела CD56. Для выявления

T-reg подкласса Foxp3 использовались антитела против данной группы клеток. Исследование экспрессии изучаемых иммуногистохимических маркеров проводилось в 3 неперекрывающихся полях зрения, при увеличении $\times 400$ с использованием микроскопа Nikon Eclipse 50i, цифровой фотокамеры DS-F1 и пакета программ NiS-Elements (Nikon, Япония). Нормальность распределения числовых параметров определялась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Результаты исследования эндометрия представлены в виде количества DAB-позитивных клеток в поле зрения микроскопа при увеличении $\times 400$. Результаты были представлены в виде Me (25 %; 75 %). Сравнительный анализ между группами исследования проводился с использованием методов непараметрической статистики. Для определения статистической значимости различий анализируемых групп применяли тест Манна-Уитни. При анализе качественных признаков в группах сравнения использовался двусторонний критерий Фишера. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Обработку данных проводили с использованием пакета программ GraphPad Prism, v 7.0 и «Statistica», 8.0 [15].

Результаты и обсуждение

При микроскопии биоптатов эндометрия в исследуемой групп отмечалось большое количество CD56-позитивных клеток, располагавшихся как в базальном, так и в функциональных слоях эндометрия (рисунок 1А), в то время как в группе сравнения определялись единичные NK-лимфоциты в функциональном слое (рисунок 1Б).

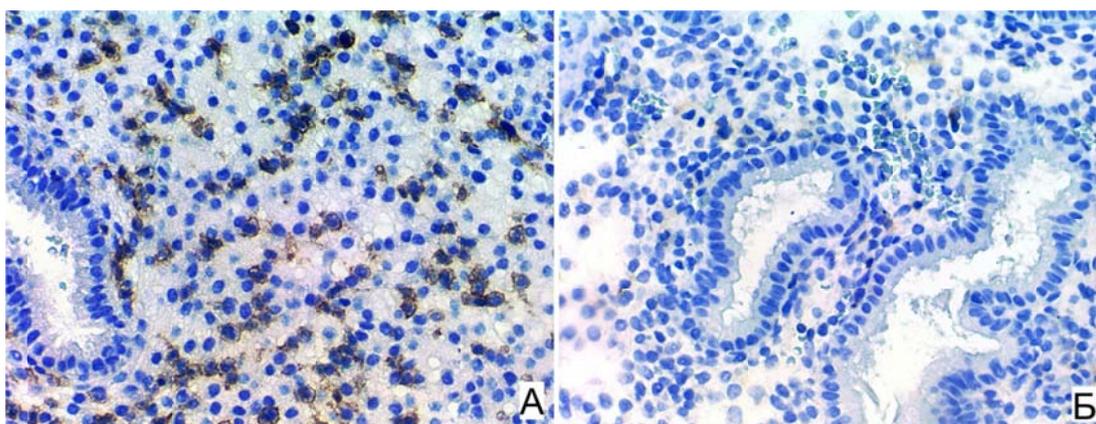


Рисунок 1 — Иммуногистохимическая реакция с CD56 в эндометрии: А — большое количество CD56-позитивных NK-лимфоцитов в эндометрии; Б — единичные CD56-позитивные NK-лимфоциты в эндометрии. Увеличение $\times 100$. Контр-окрашивание: гематоксилин Майера

При иммуногистохимическом исследовании эндометрия хронический эндометрит диагностирован у 37 (92,50 %) пациенток с бесплодием и у 2 (13,33 %) пациенток группы сравнения ($\chi^2 =$

33,14; $p < 0,001$). Экспрессия CD56 в эндометрии составила 15,30 (12,60; 18,60) у пациенток с бесплодием и 4,90 (4,00; 5,60) — у пациенток группы сравнения ($z = 4,96$, $p < 0,001$) (рисунок 2).

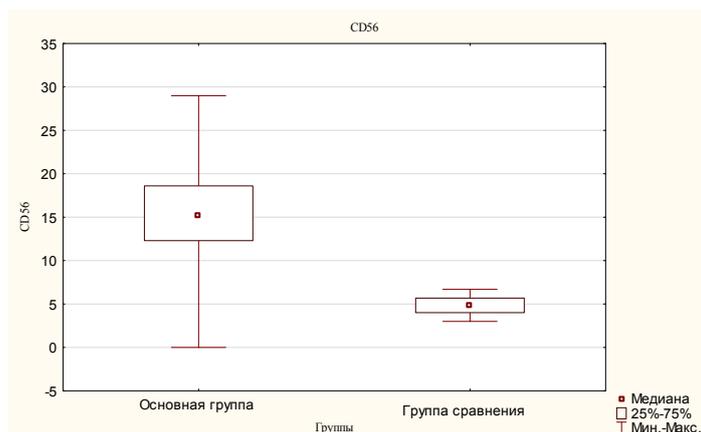


Рисунок 2 — Экспрессия CD56 в эндометрии

Повышенное количество CD56-позитивных клеток во время имплантации приводит к повышению уровней цитокинов, таких как фактор некроза опухолей, интерлейкин-10, что обуславливает неблагоприятный исход беременности. В то же время данные исследовате-

лей о роли натуральных киллеров в нарушении репродукции противоречивы [6]. Экспрессия FoxP3 составила 3,00 (2,30; 3,70) в основной группе, в группе сравнения данный показатель не определен ни у одной пациентки ($z = 5,44$; $p < 0,001$) (рисунок 3).

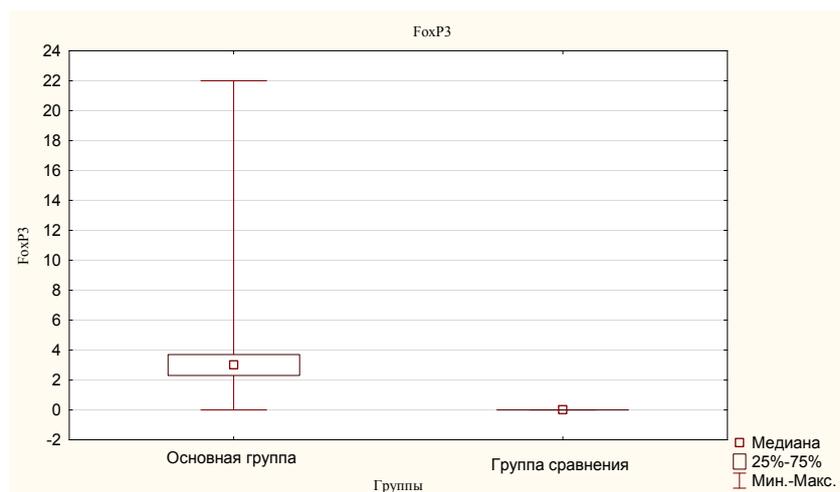


Рисунок 3 — Экспрессия FoxP3 в эндометрии

Среди пациенток основной группы у 21 (52,50 %) диагностировано вторичное бесплодие, у 19 (47,50 %) — первичное. Среди пациенток с вторичным бесплодием у 15 (71,43 %) в анамнезе были роды, у 6 (38,57 %) беременности завершились самопроизвольным выкидышем, у 3 (14,29 %) была замершая беременность, у 1 (4,76 %) — внематочная беременность, у 1 (4,76 %) — медицинский аборт. Среди пациенток группы сравнения у 4 (26,67 %) в анамнезе были роды, у 11 (73,33 %) пациенток беременностей не было.

Все пациентки основной группы предъявляли жалобы на отсутствие беременности. Жалобы на нерегулярные менструации и выделения из половых путей встречались с одинаковой частотой — 6 (15,00 %) среди пациенток основной группы. Тазовую боль отметили

2 (5,00 %) пациенток с бесплодием, зуд в области промежности — 1 (2,50 %). Среди пациенток группы сравнения жалобы на тазовую боль были у 3 (20,00 %), на болезненные менструации — у 1 (6,67 %).

Анализ гинекологической патологии показал ее высокую частоту у пациенток обеих групп. Хронический сальпингоофорит перенесли 10 (25,00 %) пациенток основной группы и 4 (26,67 %) — группы сравнения. Фоновые заболевания шейки матки были у 10 (25,00 %) бесплодных пациенток и у 5 (33,33 %) пациенток контрольной группы. Предраковые заболевания шейки матки встречались только у пациенток основной группы — 2 (5,00 %).

Анализ перенесенных оперативных вмешательств выявил высокую частоту внутриматочных

точных манипуляций у пациенток основной группы: у 4 (10,00 %) было выскабливание полости матки, у 3 (7,50 %) — перенос эмбрионов, у 2 (5,00 %) — гистероскопия с последующим выскабливанием слизистой полости матки. Таким образом, внутриматочные манипуляции были у 9 (22,50 %) пациенток основной группы, у пациенток группы сравнения указанные хирургические операции не проводились ($\chi^2 = 4,04$; $p = 0,05$).

Наступление беременности в группе с бесплодием на фоне диагностированных локальных иммунных нарушений, как ранее нами было указано, ассоциировано с высоким риском внутриутробного инфицирования, преждевременных родов, преэклампсии [16].

Выводы

1. Частота встречаемости хронического эндометрита у пациенток с бесплодием (92,50 %) более чем в 7 раз ($p < 0,001$) превышала аналогичный показатель у женщин в группе сравнения (13,33 %).

2. У пациенток с бесплодием отмечена высокая частота внутриматочных манипуляций — 22,50 %, у пациенток группы сравнения указанные хирургические операции не проводились ($\chi^2 = 4,04$; $p = 0,05$).

3. У женщин основной группы в эндометрии определялись более высокие значения ($p < 0,001$) показателей локального иммунитета CD56 — 15,30 (12,60; 18,60), в группе сравнения — 4,90 (4,00; 5,60) и FoxP3: 3,00 (2,30; 3,70) в основной группе, в группе сравнения клеток, экспрессирующих данный маркер не определялись ($p < 0,001$).

4. Высокая экспрессия FoxP3 и CD56 в эндометрии у пациенток с бесплодием, вероятно, обуславливает локальные нарушения иммунного ответа, что ухудшает прогноз наступления и вынашивания беременности.

5. Фактором риска хронического эндометрита являются частые внутриматочные манипуляции — 22,50 % ($\chi^2 = 4,04$; $p = 0,05$), в то же время у пациенток группы сравнения такие хирургические операции не проводились. Указанные анамнестические данные необходимо учитывать при выборе методов обследования пациенток с бесплодием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Асфарова ГР, Смольникова ВЮ, Макарова НП, Бобров МЮ, Калинина ЕА, Романов ЕА. Аутологичное сокультивирование эмбрионов с клетками кумулюса в программах ВРТ. *Акушерство и Гинекология*. 2018;11:10-14.
2. Calhaz-Jorge C, Kupka MS, Wyns C, Mocanu E, Motrenko T, Scaravelli G, Smeen KJ, Vidakovic S, Goossens S. ART in Europe, 2014: results generated from European registries by ESHRE: The European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Hum Reprod*. 2018;1;33(9):1586-1601.
3. Gunby J, Daya S. Assisted reproductive technologies in Canada 2006 results from the Canadian ART Register. *Fertil Steril*. 2006;86(5):17.

4. Lee SK, Kim JY, Hur SE, Kim CJ, Na BJ, Lee M, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. An imbalance in interleukin-17 producing T and Foxp3 regulatory T cells in women with idiopathic recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod*. 2011;26(11):2964-71.

5. Lee CL, Vijayan M, Wang X, Lam KW, Koistinen H, Seppala Li RHV, Ng EHY, Yeung WSB, Chiu PCN. Glycodelin-A stimulates the conversion of human peripheral blood CD16-CD56bright NK cell to a decidual NK cell-like phenotype. *Hum Reprod*. 2018:1-13.

6. Tuckerman E, Laird SM, Stewart R, Wells M, Li T.C. Markers of endometrial function in women with unexplained recurrent pregnancy loss: a comparison between morphologically normal and retarded endometrium. *Hum Reprod*. 2004;9(1):196-205.

7. Авдеева АС, Рубцов ЮП, Дыйканов ДГ, Попкова ГВ, Насонов ЕЛ. Взаимосвязь FoxP3+ регуляторных Т-клеток с активностью заболевания и уровнем антител при раннем ревматоидном артрите. *Науч Практ Ревматология*. 2017;55(3):245-51.

8. Nishimura E, Sakihama T, Setoguchi R, Tanaka K, Sakaguchi S. Induction of antigen-specific immunologic tolerance by in vivo and in vitro antigen-specific expansion of naturally arising Foxp3+CD25+CD4+ regulatory T cells. *Int Immunol*. 2004;16(8):1189-1201.

9. Braundmeier A, Jackson K, Hastings J, Koehler J, Nowak R, Fazleabas A. Induction of endometriosis alters the peripheral and endometrial regulatory T cell population in the non-human primate. *Hum Reprod*. 2012;27(6):1712-22.

10. Минеев ВН, Сорокина ЛН, Еремеева АВ, Нёма МА, Беденко АС. Патогенетическая роль кооперативных взаимодействий транскрипционных факторов FoxP3, GATA-3, PAX-5 при бронхиальной астме. *Мед Иммунология*. 2013;15(4):303-12.

11. Jasper MJ, Tremellen KP, Robertson SA. Primary unexplained infertility is associated with reduced expression of the T-regulatory cell transcription factor Foxp3 in endometrial tissue. *Mol Hum Reprod*. 2006;12(5):301-308.

12. Berbic M, Hey-Cunningham AJ, Ng C, Tokushige N, Ganewatta S, Markham R, Russell P, Fraser IS. The role of Foxp31 regulatory T-cells in endometriosis: a potential controlling mechanism for a complex, chronic immunological condition. *Hum Reprod*. 2010;25(4):900-907.

13. Braundmeier A, Jackson K, Hastings J, Koehler J, Nowak R, Fazleabas A. Induction of endometriosis alters the peripheral and endometrial regulatory T cell population in the non-human primate. *Hum Reprod*. 2012;27(6):1712-22.

14. Mjorberg J, Berg C, Jenmalm MC, Ernerudh J. FOXP3⁺ Regulatory T Cells and T Helper 1, T Helper 2, and T Helper 17 Cells in Human Early Pregnancy Decidua. *Biol Reprod*. 2010;82:698-705.

15. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение прикладных программ Statistica. Москва, РФ: Медиа Сфера; 2002. 512 с.

16. Лызикова ЮА, Довыдовская Ю.В. Особенности диагностики внутриутробных инфекций. *Охрана Материнства и Детства*. 2011;11(27):66-9.

REFERENCES

1. Asfarova GR, Smol'nikova VYu, Makarova NP, Bobrov MYu, Kalinina EA, Romanov EA. Autologichnoe sokultivirovanie embrionov s kletkami ku-mulyusa v programmakh VRT. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2018;11:10-14. (in Russ.)
2. Calhaz-Jorge C, Kupka MS, Wyns C, Mocanu E, Motrenko T, Scaravelli G, Smeen KJ, Vidakovic S, Goossens S. ART in Europe, 2014: results generated from European registries by ESHRE: The European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Hum Reprod*. 2018;1;33(9):1586-1601.
3. Gunby J, Daya S. Assisted reproductive technologies in Canada 2006 results from the Canadian ART Register. *Fertil Steril*. 2006;86(5):17.
4. Lee SK, Kim JY, Hur SE, Kim CJ, Na BJ, Lee M, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. An imbalance in interleukin-17 producing T and Foxp31 regulatory T cells in women with idiopathic recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod*. 2011;26(11): 2964-71.
5. Lee CL, Vijayan M, Wang X, Lam KW, Koistinen H, Seppala Li RHV, Ng EHY, Yeung WSB, Chiu PCN. Glycodelin-A stimulates the conversion of human peripheral blood CD16-CD56bright NK cell to a decidual NK cell-like phenotype. *Hum Reprod*. 2018:1-13.
6. Tuckerman E, Laird SM, Stewart R, Wells M, Li T.C. Markers of endometrial function in women with unexplained recurrent pregnancy loss: a comparison between morphologically normal and retarded endometrium. *Hum Reprod*. 2004;9(1):196-205.

7. Avdeeva AS, Rubtsov YuP, Dyykanov DG, Popkova GV, Nasonov EL. Vzai-mosvyaz' FoxP3+ regulatorynykh T-kletok s aktivnost'yu zabolevaniya i urovnem antitel pri rannem revmatoidnom artrite. *Nauch Prakt Revmatologiya*. 2017;55(3):245-51. (in Russ.)
8. Nishimura E, Sakihama T, Setoguchi R, Tanaka K, Sakaguchi S. Induction of antigen-specific immunologic tolerance by in vivo and in vitro antigen-specific expansion of naturally arising Foxp3+CD25+CD4+ regulatory T cells. *Int Immunol*. 2004;16(8):1189-1201.
9. Braundmeier A, Jackson K, Hastings J, Koehler J, Nowak R, Fazleabas A. Induction of endometriosis alters the peripheral and endometrial regulatory T cell population in the non-human primate. *Hum Reprod*. 2012;27(6):1712-22.
10. Mineev VN, Sorokina LN, Ereemeeva AV, Nema MA, Bedenko AS. Patogeneticheskaya rol' kooperativnykh vzaimodeystviy transkriptsionnykh faktorov FoxP3, GATA-3, PAX-5 pri bronkhial'noy astme. *Med Immunologiya*. 2013;15(4):303-12. (in Russ.)
11. Jasper MJ, Tremellen KP, Robertson SA. Primary unexplained infertility is associated with reduced expression of the T-regulatory cell transcription factor Foxp3 in endometrial tissue. *Mol Hum Reprod*. 2006;12(5):301-08.
12. Berbic M, Hey-Cunningham AJ, Ng C, Tokushige N, Ganewatta S, Markham R, Russell P, Fraser IS. The role of Foxp3 regulatory T-cells in endometriosis: a potential controlling mechanism for a complex, chronic immunological condition. *Hum Reprod*. 2010;25(4):900-907.
13. Braundmeier A, Jackson K, Hastings J, Koehler J, Nowak R, Fazleabas A. Induction of endometriosis alters the peripheral and endometrial regulatory T cell population in the non-human primate. *Hum Reprod*. 2012;27(6):1712-22.
14. Mjorberg J, Berg C, Jenmalm MC, Emerudh J. FOXP3 β Regulatory T Cells and T Helper 1, T Helper 2, and T Helper 17 Cells in Human Early Pregnancy Decidua. *Biol Reprod*. 2010; 82:698-705.
15. Rebrova OYu. Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh. Prime-nenie prikladnykh programm Statistica. Moskva, RF: Media Sfera; 2002. 512 p. (in Russ.)
16. Lyzikova YuA, Dovyodovskaya Yu.V. Osobennosti diagnostiki vnut-riutrobynykh infektsiy. *Okhrana Materinstva i Detstva*. 2011;11(27):66-9. (in Russ.)

Поступила 07.02.2019

УДК 618.174-053.6(476.2)

ОСОБЕННОСТИ АНОМАЛЬНЫХ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ ПУБЕРТАТНОГО ПЕРИОДА В ГОМЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

И. А. Корбут, У. С. Гармаза

Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

г. Гомель, Республика Беларусь

Цель: проанализировать факторы риска, а также особенности аномальных маточных кровотечений у девочек Гомельской области.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 143 карт пациентов гинекологического отделения Гомельской областной клинической больницы за 2014–2017 гг. Выполнен статистический анализ: определены доля и стандартная ошибка доли ($P \pm Sp\%$), медиана и квартили (Me; 25-й, 75-й), OR (95 % CI).

Результаты и обсуждение. У 31 (21,7 \pm 3,5 %) пациентки с ювенильными маточными кровотечениями (ЮМК) диагностировано пониженное питание, у 63 (44,1 \pm 4,2 %) обследованных выявлена анемия. Анамнез 18,2 \pm 3,2 % девочек отягощен соматоформной вегетативной дисфункцией нервной системы (СВД) и патологией щитовидной железы (35,7 \pm 4,0 %), а также хроническим тонзиллитом (2,8 \pm 1,4 %) и хроническим пиелонефритом (4,9 \pm 1,8 %).

Выводы. У пациенток с ЮМК анамнез отягощен за счет СВД, патологии щитовидной железы и инфекционно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов и почек. Длительность эпизода ЮМК приводит к анемии девочек. В осенний период риск возникновения указанной патологии возрастает.

Ключевые слова: ювенильные маточные кровотечения, девочки- подростки, лечение.

Objective: to analyze the risk factors, as well as the features of abnormal uterine bleedings in adolescent girls of Gomel region.

Material and methods: The retrospective analysis of 143 records of in-patients of the Gynecological Ward of Gomel Regional Clinical Hospital over 2014–2017 has been carried out. The statistical analysis determining the proportion and standard error of the proportion — $P \pm sp\%$, the median and quartiles, OR (95 % CI), has been performed.

Results and discussion. 31 (21.7 \pm 3.5 %) patients with juvenile uterine bleedings (JUB) were diagnosed with low nutrition, 63 (44.1 \pm 4.2 %) of the examined patients revealed anemia. The anamnesis of the girls was burdened with somatoform vegetative dysfunction of the nervous system (18.2 \pm 3.2 %) and thyroid pathology (35.7 \pm 4.0 %), as well as chronic tonsillitis (2.8 \pm 1.4 %) and chronic pyelonephritis (4.9 \pm 1.8%).

Conclusion. The anamnesis of JUB patients is burdened with somatoform vegetative dysfunction of the nervous system, thyroid pathology inflammatory infectious ENT and kidney disorders. A long-term JUB episode leads to the development of anemia in adolescent girls. In autumn the risk for the development of the above pathology is higher.

Key words: juvenile uterine bleeding, adolescent girls, treatment.

Problemy zdorov'ya i ekologii. 2019 Jan-Mar; Vol 59 (1): 40-45

The Features of Pubertal Abnormal Uterine Bleedings in Gomel Region

I. A. Korbut, U. S. Garmaza