

© СИЛЬКИНА М.О., СОСНОВА Е.А., 2020

Силькина М.О., Соснова Е.А.

ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ ЖЕНЩИНЫ

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, 119991, г. Москва, Россия

Для корреспонденции: Силькина Марина Олеговна, студентка VI курса лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, г. Москва; e-mail: silkina.mari5555@yandex.ru

Хронический эндометрит — локальное воспалительное заболевание, характеризующееся наличием плазматических клеток в строме эндометрия независимо от фазы менструального цикла. Этот диагноз можно подтвердить только на основании морфологического исследования биоптата эндометрия, что затрудняет постановку диагноза у клинически здоровых пациенток, неспособных забеременеть или выносить ребёнка. По статистике за последние пять лет, более чем у 30% женщин репродуктивного возраста с повторными неудачами имплантации в циклах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и рецидивирующими выкидышами диагностируют хронический эндометрит. Поскольку эта патология связана с длительной персистенцией микробных ассоциаций в полости матки, то «золотым стандартом» лечения является антибактериальная терапия. Установлено, что в течение года после антибиотикотерапии более чем у 60% женщин увеличивается показатель наступления спонтанной беременности по сравнению с женщинами, не получающими лечение по поводу хронического эндометрита.

Ключевые слова: хронический эндометрит; повторные неудачи имплантации; рецидивирующий выкидыш; антибиотикотерапия; беременность.

Для цитирования: Силькина М.О., Соснова Е.А. Хронический эндометрит и его влияние на репродуктивную функцию женщины. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва.* 2020;7(3):120–123.
DOI <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2020-7-3-120-123>

Silkina M.O., Sosnova E.A.

CHRONIC ENDOMETRITIS AND ITS IMPACT ON FEMALE REPRODUCTIVE FUNCTION

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

Chronic endometritis is a local inflammatory disease characterized by the presence of plasma cells in endometrial stroma regardless of menstrual cycle phase. This diagnosis can be confirmed based only on morphological examination of endometrial biopsy what makes this diagnosis difficult to prove in clinically healthy patients who can not get pregnant or carry a child. According to statistics of the past five years, more than 30% women of reproductive age having repeated implantation failures in IVF cycles and recurrent miscarriages are diagnosed with chronic endometritis. Since this pathology is related to long persistence of microbial associations in uterine cavity, the gold standard of treatment is antibacterial therapy. It is elucidated that during a year after antibiotic treatment the rate of spontaneous pregnancy is increased in more than 60% women compared with women who do not receive treatment regarding chronic endometritis.

Keywords: chronic endometritis; repeated implantation failure; recurrent miscarriage; antibiotic treatment; pregnancy.

For citation: Silkina M.O., Sosnova E.A. Chronic endometritis and its impact on female reproductive function. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal.* 2020;7(3):120–123. (In Russ.)
DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2020-7-3-120-123>

For correspondence: Marina O. Silkina, VI-year student of the Medical Faculty No 1 of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation; e-mail: silkina.mari5555@yandex.ru

Information about authors:

Sosnova E.A., <http://orcid.org/0000-0002-1732-6870>Silkina M.O., <http://orcid.org/0000-0001-6454-1963>, SPIN-код: 2342-3129

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 26.05.2020

Accepted 03.06.2020

Введение

Эндометрий является единственной железистой функциональной тканью в организме женщины, которая каждый месяц под влиянием гормонов претерпевает циклические изменения — менструацию, пролиферацию, секрецию и децидуализацию [1]. Клеточный состав эндометрия включает большое разнообразие иммунокомпетентных клеток, таких как макрофаги, Т-клетки, нейтрофилы и НК-клетки. В базальном слое

содержатся преимущественно В-клетки и макрофаги, а в функциональном слое преобладают цитотоксические Т-лимфоциты. При нарушении этого клеточного баланса независимо от фазы менструального цикла В-клетки мигрируют в функциональный слой эндометрия, активно пролиферируют, образуя плазматические клетки, которые инфильтрируют строму эндометрия. Этот процесс сопряжён с локальным воспалением, формированием отёка и повышением стромальной плотности

эндометрия, что в итоге провоцирует развитие хронического эндометрита [1, 2].

Чаще всего хронический эндометрит может не проявляться клинически и не обнаруживаться при ультразвуковом исследовании (УЗИ). В ряде случаев пациентки могут предъявлять такие жалобы, как тазовая боль, диспареуния, лейкорейя, редко — кровотечения. Однако эти жалобы неспецифичны, как и результаты УЗИ, что затрудняет постановку этого диагноза. Хронический эндометрит — заболевание доброкачественное, и его часто недооценивают врачи-гинекологи, не назначая проведение биопсии эндометрия для установления диагноза и начала лечения [1–3]. В итоге гиподиагностика данной патологии приводит к тому, что женщины без клинических симптомов заболевания неспособны забеременеть, или у них возникают рецидивирующие выкидыши, или же неудачи имплантации эмбриона, если такие пациентки прибегают к помощи вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Для изучения этиологии и патогенеза хронического эндометрита, а также его влияния на фертильность и репродуктивные исходы проведён аналитический обзор информации из баз данных PubMed и Google Scholar за 2015–2020 гг.

Этиология хронического эндометрита

В течение длительного времени была признана теория о стерильности полости матки и о том, что слизистая пробка шейки матки полностью защищает от проникновения восходящей инфекции. Однако эта теория опровергнута недавними исследованиями, которые подтвердили наличие микроорганизмов в полости матки у здоровых бессимптомных женщин. Это и объясняет роль развития микробной инфекции в этиологии хронического эндометрита [2]. Более ранние исследования были сконцентрированы на потенциальной роли возбудителей хламидиоза и гонореи — *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae* в развитии хронического эндометрита. Однако это справедливо для этиологии острого эндометрита, а при хроническом они определяются всего в 2–7% и 0–8% случаев соответственно [1, 4]. Научные работы итальянских учёных показали, что при бактериологическом исследовании в полости матки женщин с хроническим эндометритом определяются ассоциации условно-патогенных микроорганизмов, таких как *Escherichia coli* (32%), *Streptococcus spp.* (22%), *Enterococcus faecalis* (22%), *Staphylococcus spp.* (10%), а при использовании метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) могут выявляться *Mycoplasma spp.* (12–17%) или *Ureaplasma spp.* (25%) [5]. Особый интерес представляют новые исследования, в которых изучается роль микробиома кишечника и обсуждается возможность миграции микроорганизмов микробиома кишечника через фаллопиевы трубы в полость матки как потенциальной причины возникновения хронического эндометрита [4, 6]. В многоцентровом исследовании, проведённом учёными из Бельгии,

Канады, США и России (Центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова), установлено, что хронический эндометрит часто возникает у женщин с эндометриозом вследствие изменения микробиома верхних отделов половых путей и кишечника [6].

Патофизиология хронического эндометрита

Исследования, проведённые в Японии, доказали, что длительная персистенция условно-патогенных микроорганизмов в полости матки приводит к развитию аномального иммунного ответа, что запускает локальную воспалительную реакцию. Вследствие воспалительного процесса в эндометрии увеличиваются уровни провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин-6 (ИЛ-6), ИЛ-1 β и фактор некроза опухоли- α (ФНО- α). Это приводит к нарушению созревания эндометрия. Также происходит миграция В-лимфоцитов в стромальный компонент эндометрия, где они подвергаются дифференцировке в плазматические клетки (CD138⁺), которые экспрессируют иммуноглобулины различных классов, такие как IgM, IgA1, IgA2, IgG1 и IgG2. Избыточная экспрессия этих антител может скомпрометировать имплантацию эмбриона [4].

Японские учёные также установили, что при хроническом эндометрите снижается содержание NK-клеток и увеличивается количество CD3⁺, и это нарушает рецепторный профиль эндометрия [4].

Для успешной имплантации эмбриона и развития беременности необходима адекватная пролиферация и дифференцировка клеток в эндометрии. Эти процессы регулируются половыми гормонами через рецепторы эстрогена и прогестерона [7]. Исследования, проведённые в Великобритании, показали, что в этом участвуют стромальные клетки эндометрия, источником которых являются стволовые клетки. Доказано, что у женщин с хроническим эндометритом снижена экспрессия рецепторов эстрогена и прогестерона, и поэтому возникает дисбаланс между пролиферацией и дифференцировкой с усилением пролиферации стволовых клеток. При снижении пула стромальных клеток нарушается процесс децидуализации, вследствие чего невозможна имплантация эмбриона [8].

Таким образом, длительное воспаление и нарушение рецепторного профиля при хроническом эндометрите являются причиной несостоятельности эндометрия в имплантационный период, что приводит к патологии имплантации, плацентации и, как следствие, привычному невынашиванию беременности.

Факторы риска развития хронического эндометрита

Существует несколько значимых факторов, провоцирующих развитие хронического эндометрита. Наличие инородных тел в эндометрии, а именно внутриматочной спирали, является постоянным раздражителем, потенцирующим развитие воспалительной реакции. Это создаёт условия для возникновения хронического эндометрита. Бактериальный вагиноз, полипы эндоме-

трия, эндометриоз и хронические воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) являются гинекологическими заболеваниями, ассоциированными с развитием данной патологии [4, 6, 7].

Диагностика хронического эндометрита

Как отмечалось ранее, в преобладающем большинстве случаев хронический эндометрит протекает бессимптомно. Соответственно, результаты клинических и лабораторных исследований либо находятся в пределах нормы, либо неспецифичны для постановки этого диагноза. Во всём мире «золотым стандартом» диагностики хронического эндометрита является биопсия эндометрия в фолликулярной фазе цикла с последующим гистологическим определением плазматических клеток в строме эндометрия [1–5, 7]. В Японии, Италии, США, России исследователи пришли к выводу, что наиболее точным и предпочтительным является иммуногистохимический метод определения маркера плазмоцитов CD138 (синдекан-1) по сравнению с использованием окраски гематоксилином и эозином [4, 5, 7, 9]. Последние исследования, проведённые в Японии в 2019 г., показали, что ещё не установлены международные диагностические критерии хронического эндометрита. Во-первых, это связано с различными технологиями иммуноокрашивания CD138. Во-вторых, не выяснено, какое количество плазматических клеток достоверно необходимо для постановки диагноза хронического эндометрита. В-третьих, патология может распространяться в пределах всего эндометрия или быть сконцентрирована в определённом участке эндометрия, что влияет на выявление этого заболевания [4].

Г.Х. Толибовой впервые предложено морфологическое исследование биоптатов эндометрия в соответствии со степенью выраженности хронического эндометрита. Для этого исследуют комплекс маркеров, включающий Т-лимфоциты (CD8⁺), В-лимфоциты (CD20⁺), Т-хелперы (CD4⁺) и плазмоциты (CD138⁺). Слабовыраженный хронический эндометрит диагностируют при определении в биоптате единичных клеток CD138⁺, увеличении концентрации CD8⁺ и CD20⁺ в 2 раза, а CD4⁺ — до 10 клеток [7].

Более того, для визуализации признаков воспаления применяется жидкостная гистероскопия, при которой наблюдается гиперемия, отёк и наличие микрополипов. При этом признаки, выявленные в ходе гистероскопии, не всегда соответствуют морфологическому диагнозу, поэтому её применяют в качестве дополнительного метода исследования [2, 3, 4, 10].

Согласно исследованию, проведённому в Италии, хронический эндометрит диагностируется в 57,5% случаев у женщин с неудачами имплантации в цикле ЭКО [10], в американском исследовании этот показатель составляет более 30% [11]. У женщин с привычным невынашиванием беременности хронический эндометрит диагностируется в 56% случаев [9].

Лечение хронического эндометрита и его влияние на репродуктивные исходы

Стратегия лечения хронического эндометрита заключается в применении антибиотиков широкого спектра, а именно доксициклина (группа тетрациклинов) *per os* [1, 12]. Исследования, проведённые К. Китаю и соавт., показали, что у пациенток с хроническим эндометритом, у которых в анамнезе были повторные неудачи имплантации или привычное невынашивание беременности, успешно применялся доксициклин *per os* в дозировке 200 мг в день в течение 14 дн. Результат проведённого лечения оценивали путём биопсии эндометрия, и более чем в 90% случаев плазматические клетки не определялись. Для остальной части пациенток, резистентных к доксициклину, эффективно применялись препараты второй линии — комбинация офлоксацина (группа фторхинолонов) и метронидазола (противопаразитарное средство) в дозировке 400 и 500 мг в день соответственно в течение 14 дн [1, 4].

Итальянские учёные Е. Cicinelli и соавт. предложили лечение таких пациенток в соответствии с бактериологическим профилем эндометрия. При наличии грамотрицательных и грамположительных бактерий применялись цiproфлоксацин (1000 мг в день в течение 10 дн) и амоксициллин с клавулановой кислотой (2 г в день в течение 8 дн) соответственно. Пациенткам, у которых выявлены *Mycoplasma spp.* или *Ureaplasma spp.*, назначали джозамицин (группа макролидов) (2 г в день в течение 12 дн). Если после проведённого лечения по результатам биопсии эндометрия определялись плазматические клетки, то назначался повторный курс антибиотиков. В итоге в 76% случаев гистологическая картина была в норме, что свидетельствовало об эффективности терапии антибиотиками [5].

Учёные из США установили, что после успешно проведённого лечения показатель наступления спонтанной беременности составил 87% [9]. В исследованиях 2015 и 2017 гг., проведённых в Италии, отмечено, что в цикле ЭКО показатель наступления клинической беременности после антибиотикотерапии в течение 6 мес составляет 65% [10], а в течение 1 года — 76% соответственно [5].

Таким образом, основываясь на вышеизложенных исследованиях, можно заключить, что антибактериальная терапия при хроническом эндометрите эффективна; успешно проведённое лечение улучшает репродуктивные исходы у женщин с рецидивирующими выкидышами и неудачами имплантации в анамнезе.

Выводы

Обзор современных зарубежных и российских исследований за последние 5 лет позволяет сделать следующие выводы.

1. Хронический эндометрит — воспалительное заболевание эндометрия микробной этиологии, исходом которого является невозможность имплантации эмбриона и привычное невынашивание беременности.

2. Диагностика этого заболевания затруднена, поэтому при ведении асимптомных пациенток с рецидивирующими выкидышами и неудачными попытками забеременеть необходимо помнить, что хронический эндометрит может быть потенциальной причиной вторичного бесплодия.

3. При его выявлении назначают антибактериальное лечение, после которого в большинстве случаев наблюдается наступление беременности, как спонтанное, так и в цикле ЭКО.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kitaya K., Matsubayashi H., Yamaguchi K., Nishiyama R., Takaya Y., Ishikawa T. et al. Chronic Endometritis: Potential Cause of Infertility and Obstetric and Neonatal Complications. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2015;75(1):13-22.
2. Kitaya K., Takeuchi T., Mizuta S., Matsubayashi H., Ishikawa T. Endometritis: new time, new concepts. *Fertil. Steril.* 2018;110(3):344-50.
3. Park H.J., Kim Y.S., Yoon T.K., Lee W.S. Chronic endometritis and infertility. *Clin. Experim. Reprod. Med.* 2016;43(4):185.
4. Kimura F., Takebayashi A., Ishida M., Nakamura A., Kitazawa J., Morimune A. et al. Chronic endometritis and its effect on reproduction. Review. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2019;45(5):951-60.
5. Cicinelli E., Matteo M., Trojano G., Mitola P. C., Tinelli R., Vitagliano A. et al. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: Prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2017;79(1):e12782.
6. Koninckx P.R., Ussia A., Tahlak M., Adamyan L., Wattiez A., Martin D.C., Gomel V. Infection as a potential cofactor in the genetic-epigenetic pathophysiology of endometriosis: a systematic review. *Facts Views Vis. Obgyn.* 2019;11(3):209-16.
7. Толибова Г.Х. Эндометриальная дисфункция у женщин с бесплодием: патогенетические детерминанты и клинико-морфологическая диагностика: Дисс. ... д-ра мед. наук. СПб.; 2018./Tolibova G.Kh. *Endometrial dysfunction in women with infertility: pathogenetic determinants and clinical and morphological diagnostics: Diss.* Saint Petersburg; 2018. (In Russ.)
8. Lucas E.S., Dyer N.P., Murakami K., Hou Lee Y., Chan Y.-W., Grimaldi G. et al. Loss of endometrial plasticity in recurrent pregnancy loss. *Stem Cells.* 2015;34(2):346-56.
9. McQueen D.B., Peretto C.O., Hazard F.K., Lathi R.B. Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss. *Fertil. Steril.* 2015;104(4):927-31.
10. Cicinelli E., Matteo M., Tinelli R., Lepera A., Alfonso R., Indraccio U. et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Hum. Reprod.* 2015;30(2):323-30.
11. Johnston-MacAnanny E.B., Hartnett J., Engmann L.L., Nulsen J.C., Sanders M.M., Benadiva C.A. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil. Steril.* 2010;93(2):437-41.
12. Vitagliano A., Saccardi C., Noventa M., Di Spiezio Sardo A., Sacccone G., Cicinelli E. et al. Effects of chronic endometritis therapy on in vitro fertilization outcome in women with repeated implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Fertil. Steril.* 2018;110(1):103-12.e1.

Поступила 26.05.2020

Принята к печати 03.06.2020

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Силькина Марина Олеговна [Marina O. Silkina]; адрес: 119991, г. Москва, Россия; [address: 119991, Moscow, Russian Federation]; e-mail: silkina.mari5555@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6454-1963>, SPIN-код: 2342-3129

Соснова Елена Алексеевна, д.м.н., профессор [Elena A. Sosnova, MD, PhD, Professor]; e-mail: sosnova-elena@inbox.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1732-6870>, идентификатор (ID) автора: 504021, SPIN-код: 6313-9959