

ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ – НОВЫЕ ДАННЫЕ, ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ

Артамонова О.А.¹, Проданчук Е.Г.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Проданчук Евгений Гариславович, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. 644092, г. Омск, ул. Перелета, 3, akusher_omsk@mail.ru

Резюме

Сегодня доказано, что хронический эндометрит и лежащий в его основе комплекс морфофункциональных изменений эндометрия является причиной ключевых проблем акушерства и гинекологии, реализующихся в нарушении менструального цикла, бесплодии, невынашивании беременности, неудачах ЭКО. Имеющиеся данные о патогенезе заболевания и способы лечения не могут полностью удовлетворить клиницистов. В данном обзоре представлены новые сведения о регуляторной роли генов семейства NOX, липополисахаридов и инфламмасом в развитии хронического эндометрита, рассмотрены инновационные методы терапии хронического эндометрита, которые показали свою эффективность.

Ключевые слова: хронический эндометрит, НОХА, инфламмосомы, катехоламины.

Хронический эндометрит (ХЭ) – это клинико-морфологический синдром, в основе которого лежит комплекс морфофункциональных изменений эндометрия, приводящих к нарушению циклической трансформации и рецептивности ткани [8, 21]. Распространенность ХЭ в общей популяции составляет 10-11%, а среди пациенток с рецидивирующим невынашиванием беременности достигает 42% [15, 17]. В ходе исследований, проведенных под руководством проф. В.Е. Радзинского, было выяснено, что пик заболеваемости ХЭ приходится на возраст 20–24 года [7]. Опираясь на данные предшествующих исследований, можно сказать, что ХЭ сильно «помолодел», это дополнительно повышает риск бесплодия и перинатальных потерь [8]. Предложенные ранее методы восстановления функций эндометрия не имеют высокой результативности, поэтому поиск новых решений стал одной из приоритетных задач с мультидисциплинарным подходом.

В настоящее время в Российской Федерации наблюдается отрицательный естественный прирост населения, что требует создания комплекса медицинских мероприятий по улучшению социально-демографической ситуации. В этом контексте решение проблемы терапии ХЭ является объектом пристального внимания ученых, пытающихся найти способ восстановления фертильности и решение репродуктивных задач при данной патологии.

По ранее имеющимся данным, ХЭ является результатом неадекватной терапии острого эндометрита [5]. Также известно, что возникновению хронического воспаления способствуют неоднократные выскабливания слизистой оболочки матки, остатки шовного материала после выполнения оперативных вмешательств на матке, использование внутриматочной контрацепции, дисбиоз влагалища, наличие в анамнезе инфекций, передающихся половым путем, и соматических заболеваний воспалительной природы

[4, 10]. Длительное нахождение в полости матки инородного тела влечет за собой тяжелые изменения эндометрия, которые могут явиться причиной бесплодия [2, 6]. В роли инфекционного агента чаще выступают представители условно-патогенной микрофлоры (*Streptococcus* spp. 27 %, *E. coli* 11 %, *Enterococcus faecalis* 14 % и *Ureaplasma urealyticum* 11 %), а также специфические микроорганизмы (*Chlamydia trachomatis* 2,7 % и *Neisseria gonorrhoeae*) [17]. Сегодня считается доказанным, что присутствие повреждающего микробного компонента не является обязательным условием развития ХЭ [2]. Дисбиоз влагалища как этиологический фактор ХЭ достоверно не признан, в связи с чем трудно доказать интересующую современную науку причинно-следственную связь [18, 25]. Тяжесть воспаления при ХЭ зависит от многих факторов, в числе которых вирулентность штамма возбудителя, активность врожденного иммунитета и общее состояние женщины [16]. Продолжительное течение воспалительного процесса влечет за собой разрушение экстрацеллюлярного матрикса в эндометрии и изменение его ангиоархитектоники, что приводит к ишемии [6]. Каскад патологических изменений в эндометрии нарушает его главную функцию, что препятствует установлению связи между слизистой оболочкой матки и эмбрионом.

Ранее считалось, что ХЭ клинически проявляется нарушением менструальной функции по типу обильных, иногда длительных, месячных или гипоменструального синдрома. Однако сейчас клиницисты все чаще отмечают бессимптомный или малосимптомный характер течения ХЭ с аномальными маточными кровотечениями и кровянистыми выделениями из влагалища, болями внизу живота и менструальной дисфункцией, а также диспареунией [31]. Именно бессимптомное течение заболевания определяет позднюю диагностику и, следовательно, ограничения фертильности.

«Золотым стандартом» диагностики ХЭ считалось морфологическое и иммуногистохимическое исследование эндометрия [3], но гистологические проявления эндометрита слабо коррелируют с успехами в реализации репродуктивной функции [15]. Не так давно считалось необходимым выждать три выкидыша для начала полного обследования, но по последним данным, риск третьего выкидыша после двух последовательных гравидарных потерь составляет 24-29 % и аналогичен или немного ниже риска после трех потерь беременности – 31-33 %, что является показанием для детального обследования женщины на более раннем этапе [28]. На сегодняшний день главным методом диагностики остается морфологическое и иммуногистохимическое исследование эндометрия при проведении биопсии на 7-10 день цикла. Определяющим критерием постановки диагноза считается значение индекса плотности стромальных плазмочитов эндометрия (ESPDI) более или равное 0,25 [14].

Эталонном лечении ХЭ ранее считалось назначение антибиотикотерапии с учетом резистентности возбудителя и тяжести воспаления, а также средств, направленных на терапию сопутствующих заболеваний: седативные, десенсибилизирующие препараты, витамины. Такая терапия эффективно купирует воспаление, но функцию эндометрия восстановить не способна, что не устраивает пациентов и клиницистов. В связи с продолжением изучения патоморфологии ХЭ стали известны другие звенья патогенеза данного заболевания, воздействие на которые открывает новые перспективы и возможности результативного лечения.

В циклической трансформации эндометрия участвуют ткане- и органоспецифические продукты, регулируемые структурными генами (slaves genes). Последние, в свою очередь, подчиняются «генам-господам» (master genes или гомеозисные гены), к которым принадлежат гены семейства НОХ. Практическую значимость имеют гены семейства НОХА,

активность которых прямо пропорциональна росту эндометрия, его циклической трансформации, децидуализации и рецептивности. Любые нарушения в функционировании данных генов вызывают структурные и функциональные изменения в эндометрии. В настоящее время установлено, что эпигенетическая корректировка мутаций генов семейства НОХА (НОХА10 и НОХА11) с целью устранения нарушений фертильности практически невозможна. В исследовании, проведенном китайскими учеными в 2019 году, был изучен механизм, нарушающий работу генов НОХА10. Как оказалось, кальпаин-7 (CAPN7), представитель кальций-зависимого семейства цистеиновых протеаз, индуцирует деградацию НОХА10, что нарушает имплантацию эмбриона в эндометрий [12]. Поиск метода влияния на кальпаин-7 даст новые возможности в лечении ХЭ.

Исследователи из Йельской школы медицины в 2019 году установили зависимость нарушения функции эндометрия и уровня липополисахаридов в крови: липополисахариды в избыточном количестве нарушают процессы децидуализации стромальных клеток эндометрия и имплантации [20, 24]. Также установлена роль фактора теплового шока (HSF), синтезирующего высокоактивные белки: увеличение активности HSF влечет снижение рецептивности эндометрия [19]. К сожалению, на сегодняшний день многие молекулярные механизмы воспаления недостаточно изучены для возможности применения патогенетической терапии. В связи с углубленным исследованием иммунных механизмов, кардинально влияющих на хронизацию воспаления, был открыт новый компонент цепи воспалительных реакций – инфламмосомы. Роль инфламмосом заключается в иницировании провоспалительного ответа на внедрение в организм патогенов, а также на аутовоспалительные, метаболические и нейродегенеративные заболевания [23]. Сборка инфламмосомных комплексов происходит в ответ на сигналы, поступающие от клетки при внедрении

патогена. Одними из триггеров для активации синтеза инфламмасомных комплексов являются гликозилирование, аденилирование и дезамидирование различных аминокислотных остатков бактериальными токсинами [27]. Рецепторы инфламмасом распознают начавшиеся в инфицированной клетке изменения, после чего инфламмасы стимулируют синтез провоспалительных цитокинов, уничтожающих патоген. Жизненный цикл инфламмасом чрезвычайно короток, что предотвращает сверхмерно сильный иммунный ответ, способный повредить здоровые ткани организма. Мутации в генах, кодирующих компоненты инфламмасы, нарушают правильное течение иммунного ответа, способствуя переходу острого воспалительного процесса в хронический [22]. Изучение методов воздействия на неверно функционирующие инфламмасы – инновационный подход к терапии, способный существенно снизить уровень заболеваемости ХЭ.

В настоящее время препараты, блокирующие сборку инфламмасомных комплексов или ускоряющие их дезинтеграцию, уже существуют. Так, катехоламины зеленого чая («эпигаллат») тормозят активность инфламмасом и повышают эффективность антибиотиков, помимо собственного противомикробного эффекта [30]. В исследовании проф. В.Е. Радзинского комплексная терапия антибактериальными препаратами и «эпигаллатом» (цефтриаксон 1,0 внутримышечно один раз в сутки в течение 7-10 дней и «эпигаллат» по две капсулы трижды в день на протяжении одного месяца) привела к уменьшению клинических симптомов ХЭ (вплоть до ремиссии), обеспечила положительную динамику эхографической картины эндометрия и нормализовала микробиоценоз вагинальный микробиоценоз [7]. Необходимо отметить, что в указанном исследовании доза «эпигаллата» не соответствовала инструкции к применению препарата, что диктует необходимость продолжения подобного рода исследований.

В текущем году под руководством Анны Ланге Консигли итальянскими учеными была выдвинута гипотеза: использование микровезикул амниотического генеза способствует регенерации поврежденного эндометрия. В результате эксперимента на животных, имеющих ХЭ, искусственное оплодотворение прошло успешно. Вероятно, микровезикулы амниотического генеза способствовали восстановлению поврежденного эндометрия, что объясняет успешную имплантацию эмбриона [13], однако эта гипотеза требует дальнейшего тщательного изучения. Также в начале 2020 года А.Е. Терсоглио и соавторы провели исследование, целью которого была оценка изменений поврежденного эндометрия после переноса мезенхимальных стволовых клеток эндометрия. Оказалось, что внедрение субэндометриальных стволовых клеток приводит к значительному увеличению толщины эндометрия, что повышает шансы на успешную имплантацию эмбриона у пациенток с ХЭ [29]. К сожалению, практическое применение многих недавно обнаруженных сведений о хроническом эндометрите пока ограничено.

Сейчас лечение ХЭ представляет собой «этапность», где каждый шаг преследует определенную цель. Первый этап – этиотропное лечение с учетом антибиотикорезистентности возбудителя. Второй этап лечения – восстановление морфофункционального потенциала эндометрия путем устранения вторичных повреждений и обеспечения регенерации. Согласно рекомендациям, в программу лечения ХЭ необходимо включать мероприятия, направленные на восстановление секреторной трансформации эндометрия и его рецептивности. Поскольку для ХЭ характерны структурные изменения эндометрия, заключающиеся в присутствии очагов фиброза, полипоза и атрофии, наблюдается полная или частичная утрата восприимчивости эндометрия к прогестерону [1]. Целесообразность назначения гормональных препара-

ратов спорна, однако в случае гипофункции яичников или ановуляции при толщине эндометрия менее 8 мм на 21-24 день цикла (по результатам УЗИ) показана циклическая терапия эстрогеном и прогестероном. Пероральный прием дигидрогестерона хорошо зарекомендовал себя, показав в недавних исследованиях низкий процент побочных эффектов и высокий комплаенс пациентов [9, 11].

Таким образом, хотя ХЭ долгие годы является объектом пристального внимания, имеющиеся данные о патогенезе заболевания, методы диагностики и способы лечения не могут полностью удовлетворить клиницистов. Необходимо признать, что предложенное ранее понимание ХЭ как результат неадекватной терапии острого эндометрита и проводимые меры по восстановлению функций эндометрия на практике не имеют высокой результативности. Сегодня стало известно о новом компоненте цепи воспалительных реакций – инфламмомах, их роль в инициировании провоспалительного ответа заключается в нарушении типичных иммунных реакций организма и переходе острого воспалительного процесса в хронический. В то же время доказано, что в циклической трансформации эндометрия участвуют ткане- и органоспецифические про-

дукты, регулируемые структурными генами (slaves genes и master genes), принадлежащими к семейству НОХА. Установлено, что представитель кальций-зависимого семейства цистеиновых протеаз, кальпаин-7 (CAPN7), индуцирует деградацию НОХА10, что нарушает имплантацию эмбриона, а избыточное количество липополисахаридов повреждает процесс децидуализации стромальных клеток эндометрия. Таким образом, поиск новых методов терапии открывает большие возможности в лечении невынашивания беременности и ХЭ. К сожалению, на сегодняшний день возможности влияния на указанные звенья патогенеза ХЭ с применением инновационных программ терапии, подразумевающих использование мезенхимальных стволовых клеток и микровезикул амниотического генеза, ограничены. На этом фоне оптимистичные результаты представлены в последних отечественных исследованиях, где показана положительная роль комплексной противовоспалительной терапии цефалоспорином III поколения и «эпигаллатом», что привело к уменьшению клинических симптомов ХЭ, вплоть до стойкой ремиссии, и увеличило частоту наступления беременности с 19,7 % до 42,6 %, снизив удельный вес невынашивания беременности с 73,1 % до 67 %.

ЛИТЕРАТУРА

1. Калинина Н.С., Петров Ю.А. Хронический эндометрит: современные принципы лечения, направленные на снижение репродуктивных потерь. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований* 2019; 9: 51-55.
2. Козырева Е.В., Давидян Л.Ю., Кометова В.В. Хронический эндометрит в аспекте бесплодия и невынашивания беременности. *Ульяновский медико-биологический журнал* 2017; 2: 56-62.
3. Прегравидарная подготовка. Клинический протокол Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС). Версия 2.0. М.: Редакция журнала StatusPraesens; 2020. с. 128.
4. Путинцева О.Г., Вережкина Е.В. Воспалительные заболевания органов малого таза: учебное пособие. Амурская государственная медицинская академия: Благовещенск; 2017. с. 202
5. Серебренникова К.Г., Бабиченко И.И., Арutyнян Н.А. Новое в диагностике и терапии хронического эндометрита при бесплодии. *Гинекология* 2019; 1: 14-18.
6. Манухин И.Б., Семенцова Н.А., Митрофанова Ю.Ю., Лившиц Л.Ю. Хронический эндометрит и невынашивание беременности. *Медицинский совет* 2018; 7: 46-49.
7. Радзинский В.Е. и соавт. Хронический эндометрит и фертильность: новые ответы. Терапевтические возможности преодоления хронического воспаления в эндометрии и улучшения

- фертильности: информационный бюллетень. М.: Редакция журнала Status Praesens; 2016. с. 24.
8. Можейко Л.Ф. и соавт. Хронический эндометрит как этиологический фактор женского бесплодия. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа 2017; 3: 10-13.
 9. Данусевич И.Н. Цитокино-гормональные взаимодействия при хроническом эндометрите у женщин с репродуктивными нарушениями. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2015; 4.
 10. Bartoš V., Doboszová J, Sudek M. Actinomycotic Endomyometritis Associated with a Long-Term Use of Intrauterine Device Lasting for 42 Years. Acta Medica (Hradec Kralove) 2019; 1: 35-38.
 11. Bashiri A., Halper K.I., Orvieto R. Recurrent Implantation Failure-update overview on etiology, diagnosis, treatment and future directions. Reprod Biol Endocrinol. 2018; 1: 121.
 12. Yan Q. et al. Calpain7 impairs embryo implantation by downregulating β 3-integrin expression via degradation of HOXA10. Cell Death Dis. 2018; 3: 291.
 13. Lange-Consiglio A. et al. Case Report: Use of Amniotic Microvesicles for Regenerative Medicine Treatment of a Mare With Chronic Endometritis. Front Vet Sci. 2020; 7: 347.
 14. Kitaya K. et al. Characterization of Microbiota in Endometrial Fluid and Vaginal Secretions in Infertile Women with Repeated Implantation Failure. Mediators Inflamm. 2019; 2019: 34-37.
 15. Park H.J., Kim Y.S., Yoon T.K., Lee W.S. Chronic endometritis and infertility. Clin. Exp. Reprod. Med. 2016; 4: 185-192.
 16. Petrov Yu.A., Kupina A.D. Chronic endometritis: current treatment and rehabilitation options. Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences 2020; 7: 693-697.
 17. Puente E. Chronic Endometritis: Old Problem, Novel Insights and Future Challenges. Int. J. Fertil. Steril. 2020; 4: 250-256.
 18. Mlodzik N. et al. Endometrial microbiota - do they mean more than we have expected? Ginekol. Pol. 2020; 1: 45-48.
 19. Wang W.J. et al. Endometrial TGF- β , IL-10, IL-17 and autophagy are dysregulated in women with recurrent implantation failure with chronic endometritis. Reprod Biol Endocrinol. 2019; 1: 2.
 20. Zheng X. et al. Gene Expression Signatures Can Aid Diagnosis of Sexually Transmitted Infection-Induced Endometritis in Women Front Cell Infect Microbiol. 2018; 8: P. 307.
 21. Kuroda K. et al. Impact of chronic endometritis on endometrial receptivity analysis results and pregnancy outcomes. Immun. Inflamm. Dis. 2020; 10: 1002. Online ahead of print.
 22. Malik A., Kanneganti T.D. Inflammasome activation and assembly at a glance. J. Cell. Sci. 2017; 23: 3955-3963.
 23. Man S.M., Kanneganti T.D. Regulation of inflammasome activation. Immunol. Rev. 2015; 1: 6-21.
 24. Moustafa S., Joseph D.N., Taylor R.N., Whirlidge S. New models of lipopolysaccharide-induced implantation loss reveal insights into the inflammatory response. Am. J. Reprod. Immunol. 2019; 2: 13-15.
 25. Molina N.M. et al. New Opportunities for Endometrial Health by Modifying Uterine Microbial Composition: Present or Future? Biomolecules 2020; 4: 593.
 26. Nilsson W., Mikhael S., Kaplan J. Chronic Pelvic Pain and Infertility Resulting from Unrecognized Retained Laminaria. Case Rep Obstet Gynecol. 2017; 2017: 63-65.
 27. Rathinam V.A., Fitzgerald K.A. Inflammasome Complexes: Emerging Mechanisms and Effector Functions. Cell 2016; 4: 792-800.
 28. El Hachem H. et al. Recurrent pregnancy loss: current perspectives. Int. J. Womens Health 2017; 9: 331-345.
 29. Tersoglio A.E. et al. Regenerative therapy by endometrial mesenchymal stem cells in thin endometrium with repeated implantation failure. A novel strategy. JBRA Assist Reprod. 2020; 22: 118-127.
 30. Reygaert W.C. Green Tea Catechins: Their Use in Treating and Preventing Infectious Diseases. Biomed. Res. Int. 2018; 2018: 55-59.
 31. Sfakianoudis K. et al. Successful Implantation and Live Birth Following Autologous Platelet-rich Plasma Treatment for a Patient with Recurrent Implantation Failure and Chronic Endometritis. In Vivo 2019; 2: 515-521.