
ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА

Д.Ч. Гульмухаммедова, Г.Ф. Тотчиев, Л.Р. Токтар,
Г.Б. Клычмамедова, А.А. Чымба

Российский университет дружбы народов
Кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии
ул. Миклухо-Маклая, 8, Медицинский факультет, Москва, Россия, 117198

Хронический эндометрит (ХЭ) является причиной репродуктивных потерь в 30-35% случаев (Е.В. Johnston-Macananny et al., 2009). При этом 80-90% пациенток – женщины репродуктивного возраста. На сегодняшний день отсутствует четкий алгоритм ведения женщин с ХЭ, учитывающий все звенья патогенеза. Латентное течение, отсутствие клинической манифестации, малоинформативность общедоступных методов исследования определяют сложности профилактики и лечения ХЭ. Изучение возможных механизмов развития ХЭ, разработка наиболее эффективных методов диагностики, лечения и реабилитации больных с данной патологией являются одной из актуальных проблем современного акушерства и гинекологии.

Ключевые слова: хронический эндометрит, аутоиммунный эндометрит, диагностика, реабилитация, иммунореактивность, воспалительные заболевания органов малого таза.

Хронический эндометрит (ХЭ) занимает важное место в структуре воспалительных заболеваний органов малого таза и является наименее изученной (Сметник В.П., 2008; Eckert L.O., 2006). В 80–90% случаев ХЭ встречается у женщин репродуктивного возраста, вызывая нарушения менструального цикла и фертильной функции, являясь причиной бесплодия, неудачных попыток ЭКО и ПЭ, невынашивания беременности, осложнений течения беременности и родов. (Кулаков В.И., 2006; Серова О.Ф., 2007; Sharkey A., 2006;).

С 1975 г. в Международной статистической классификации болезней, травм и причин смерти IX пересмотра ХЭ, выделен как отдельная нозологическая форма. За более чем 35 лет вопросы, касающиеся этиологии, патогенеза, критериев диагностики и необходимого лечения ХЭ остаются до конца не раскрытыми [7; 13; 28; 29].

На сегодняшний день известно, что частота хронического эндометрита, по данным разных авторов, варьирует от 2 до 73%, что связано, прежде всего, с трудностями морфологической верификации диагноза, различиями в исходном анализируемом материале и контингенте больных, значительной вариабельностью числа наблюдений [13; 30].

Среди женщин с хроническим эндометритом 97,6% составляют женщины репродуктивного возраста, что подчеркивает особую значимость ХЭ с точки зрения влияния на репродуктивную функцию [8; 13; 23; 30; 31]. Важными представляются данные литературы о частоте заболевания у больных с патологией репродуктивной системы: при бесплодии ХЭ встречается в 12–68%; больных с неудачными попытками ЭКО и ПЭ в анамнезе более 60%, при этом, у больных с привычным невынашиванием беременности – более 70% [15].

ХЭ развивается в большинстве своем, а именно в 95% случаев, после внутриматочных манипуляций (гистероскопия, выскабливания слизистой полости матки, хирургический аборт, гистеросальпингография и т.д.), в то время, как результат инфекционно-воспалительных осложнений беременности и родов ХЭ отмечается все реже и реже [11].

Этиология и патогенез. Общее представление об этиологии и патогенезе ХЭ на современном этапе строится на противоречивых мнениях различных ученых. Одним из факторов развития хронического эндометрита считают генетическую детерминированность, реализующуюся в нарушении межклеточных взаимодействий. Так, наличие аллеля PLA2 ассоциируется с повышенной частотой хронического эндометрита [1]. В то же время, в литературе имеются данные, связывающие возникновение ХЭ с изменениями экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону (Ищенко Л., 2007; Crossman S.H., 2006; Judlin P.G., 2009). Вместе с тем, четкой корреляции между иммуногистохимическими параметрами и уровнем соответствующих гормонов в сыворотке крови не обнаружено [13].

Отечественные ученые В.И. Краснопольский, И.С. Савельева считают, что воспалительные заболевания гениталий – в частности ХЭ, обусловлены восходящей инфекцией уrogenитального тракта. Многие исследователи в своих работах приводят списки определенных возбудителей, по их мнению, этиологически обуславливающих возникновение ХЭ [11]. Однако, данные микроорганизмы, обнаруживаются в 40–50% случаев у здоровых женщин, обуславливая нормобиоценоз уrogenитального тракта [10].

Многие исследователи уверены, что причиной хронического воспаления эндометрия является постоянная персистенция повреждающего агента [11; 19; 29]. Тем не менее, считаем важным отметить, что в работах большинства вышеупомянутых авторов, поддерживающих инфекционную теорию возникновения ХЭ, констатируется: **в современных условиях идентификация возбудителя остается сложной задачей и почти в 70% случаев воспалительных заболеваний органов малого таза применение рутинных методов диагностики не позволяют выявить этиологический фактор.** Эти сведения свидетельствуют о неубедительности теории инфекционного генеза ХЭ, ввиду отсутствия фундаментальных и достоверных данных. Тем самым подтверждается факт существования реальной картины, отлича-

ющейся от теоретических выкладок. С одной стороны, это приводит к дальнейшему усложнению диагностических протоколов [19; 24], а с другой – наводит на эмпирический подход к лечению ХЭ [13; 14; 15].

Чрезвычайно актуальной на сегодняшний день следует считать теорию аутоиммунных нарушений в развитии ХЭ, что привлекает внимание ведущих специалистов-гинекологов, репродуктологов и иммунологов [12; 17; 21; 22; 27]. С точки зрения аутоиммунной теории в основе патогенеза хронического эндометрита лежит длительная антигенная стимуляция иммунокомпетентной системы [4; 8; 17].

Некоторые авторы считают, что инфекционный фактор является пусковым в развитии воспалительных реакций, но на определенном этапе элиминируется из ткани, запуская при этом аутоиммунный процесс. Таким образом, аутоиммунное повреждение тканей рассматривается как дополнительный (вторичный) компонент хронического воспаления эндометрия [2; 12]. В патогенетических аспектах ХЭ отмечают следующее – длительно персистирующие микроорганизмы, относящиеся к нормальной микрофлоре человека имеют общие антигены с тканевыми антигенами организма хозяина [10; 30; 31]. Взаимодействия перекрестных антигенов парадоксально индуцируют аутоиммунные реакции в организме, что развивает вторичные иммунодефицитные и иммуносупрессивные состояния и приводит к защите микроорганизмов от воздействия иммунной системы хозяина.

Диагностика. Странниками аутоиммунного генеза в изученной нами литературе являются зарубежные исследователи I. Bayer-Garner, J. Nickell (2010), отечественные исследователи – Е.А. Михнина, В.Н. Эллиниди, Н.М. Калинина (2007); Н.И. Давыдова, Л.И. Мальцева (2011), занимающиеся разработками методов диагностики аутоиммунного ХЭ. Из отечественных исследований наиболее близкими к основам аутоиммунного процесса являются исследования Е.А. Михниной. Предлагаемый ею способ диагностики позволяет путем сопоставления местного и системного иммунитета уточнить характер воспаления, выделить пациентов с аутоиммунным характером воспалительных процессов. Согласно предлагаемому способу осуществляют определение маркеров иммунокомпетентных клеток эндометрия иммуногистохимическим методом, позволяющим достоверно выявить наличие хронического воспаления в эндометрии и степень его выраженности; для этого исследуют в эндометрии лимфоциты, экспрессирующие маркеры естественных киллерных клеток CD56+ и CD16+ и лимфоциты, экспрессирующие маркер активации HLA-DR+ II класса, участвующие в распознавании антигена. Также, наряду с использованием иммуногистохимического метода осуществляют количественную оценку иммунокомпетентных клеток, экспрессирующих маркеры активации и маркеры натуральных киллеров, что позволяет оценить выраженность воспалительного процесса.

Хотелось бы обратить внимание на работы зарубежных ученых: К. Kitaya и Т. Yasuo (2010), I. Bayer-Garner и J. Nickell (2010) и др. в области разработки иммунной теории возникновения ХЭ, а именно – детальное изучение факторов местного иммунитета: численность и характеристика иммунокомпетентных клеток, экспрессия провоспалительных и регуляторных цитокинов, факторов роста, матриксных металлопротеиназ, регуляторов пролиферации и апоптоза клеток. При этом иммунологические изменения в эндометрии (патологическая лимфоцитарная инфильтрация ткани, изменение фенотипического состава клеток, соотношения цитокинов и др.) являются в ряде случаев самостоятельным фактором нарушения процессов имплантации, плацентации, инвазии и формирования хориона с развитием бесплодия и невынашивания беременности [2; 3; 8; 20; 24; 27; 28].

На сегодняшний день морфологическое исследование эндометрия на 7–10-й день менструального цикла является «золотым стандартом» диагностики ХЭ, за неимением другого [8; 11]. Морфологический диагноз ХЭ выставляется при обязательном наличии следующих признаков: наличие в эндометрии воспалительных инфильтратов, состоящих преимущественно из лимфоидных элементов с включением макрофагов и эозинофилов, расположенных чаще вокруг желез и кровеносных сосудов, реже диффузно; наличие в инфильтратах плазматических клеток; очаговое фиброзирование стромы эндометрия; склеротические изменения стенок спиральных артерий эндометрия. Недостатком существующего метода является низкая точность диагностики. С одной стороны наличие только одного или двух вышеописанных критериев воспаления всегда вызывает сомнение у морфологов в постановке диагноза хронического эндометрита. С другой стороны, не каждый морфолог способен квалифицировано оценить гистологический материал, что может способствовать недостоверной интерпретации [8].

Однозначно, диагностика ХЭ требует поиска новых более специфических методов исследования, а именно поиск маркеров воспаления эндометрия. По данным современных источников при развитии воспаления в эндометрии появляются инфильтраты из плазмоцитов (CD 138), моноцитов, макрофагов (CD 14, CD68), ПЯЛ (CD56), повышается TNF –альфа, TGF-бета VEGF [8; 15; 17; 20; 23; 24].

Диагностическими критериями ХЭ иммунногистохимическое определение синдекана-1 (CD-138) – протеогликана, входящего в состав клеточных мембран плазматических клеток, не характерных для здорового эпителия эндометрия. [17]. Однако об ограниченном значении плазмоцитов, как критерия диагностики ХЭ, может свидетельствовать факт отсутствия корреляции между выраженностью клинической картины и количеством плазмоцитов в эндометрии. Плазматические клетки обнаруживают у 9% женщин без признаков инфекции и без клиники ХЭ.

В силу отсутствия четкого алгоритма действий ХЭ многие врачи пытаются комплексно подходить к диагностике данного заболевания, базируясь

на сомнительных данных, связанных с неспецифичностью клинических проявлений ХЭ – характерно латентное течение заболевания; ограничены возможности микробиологической диагностики – как правило, отсутствует микробный агент. Вышеуказанное объясняет методологические дефекты диагностики и лечения ХЭ, что заставляет искать основную причину хронизации процесса в аутоиммунных или генетических механизмах.

Лечение. На сегодняшний день основной метод лечения ХЭ – эмпирический. Часть ученых считает, что применим этапный подход в лечении ХЭ. На I этапе проводят «элиминацию инфекта» с неизменным использованием антибактериальной терапии, на II этапе включаются лечебные мероприятия, направленные на восстановление морфофункционального потенциала ткани эндометрия [13]. В отношении необходимости проведения антибиотикотерапии существуют различные точки зрения. Антибиотики могут быть использованы при появлении признаков обострения эндометрита, а назначение их в период ремиссии не обосновано. [10, 30, 31] Напротив, по мнению других – эмпирическая антимикробная терапия ХЭ с применением антибиотиков широкого спектра действия всегда имеет место быть [6; 13; 15]. В то же время, практика показала, что последнее утверждение остается необоснованным, более того – в большинстве своем безрезультативно.

Анализируя современную информацию об этиологии и патогенезе ХЭ, и принимая во внимание аутоиммунный генез заболевания, в подавляющем большинстве случаев антибиотикотерапия не оправдана. Лечение должно быть направлено на восстановление иммунорезистентности, а при выявлении достоверно значимых бактериальных агентов – проведение рациональной антибактериальной терапии. Более того, на наш взгляд, использование антибиотиков без показаний должно быть противопоказано.

В заключение отметим, что в большинстве своем, ХЭ является клинкоморфологическим понятием. Объясняется это прежде всего тем, что часто основным и единственным клиническим признаком заболевания является нарушение репродуктивной функции. Именно хронический аутоиммунный эндометрит остается причиной невынашивания в 2 раза более значимой, чем дефицит прогестерона, обнаруживаемый не более чем у 12% женщин с ранним выкидышами [10; 30]. Данная сопряженность имеет глобальное значение, и на пленарном заседании Всемирного конгресса акушеров-гинекологов (FIGO, 2006) проблема обсуждалась в первую очередь. Позднее, на конгрессе «Контраверсии в акушерстве и гинекологии» (Барселона, 2007) было принято решение, выставлять диагноз ХЭ при наличии в анамнезе хоть одной неразвивающейся беременности. Несомненно, изучение вопросов патогенеза ХЭ остаются актуальной проблемой на сегодняшний день, разрешение которой позволит создать правильный алгоритм диагностики и лечения ХЭ, что напрямую связано с улучшением репродуктивного здоровья нации – задачей государственного масштаба.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Алеев И.А.* Некоторые генетические и иммунологические аспекты хронического эндометрита у женщин репродуктивного возраста: Автореф. дис. ... к.м.н. – 2005.
2. *Баранова В.В.* Топическая цитокинотерапия в комплексном лечении эндометритов. – Курск, 2006.
3. *Дубницкая Л.В., Назаренко Т.А.* Хронический эндометрит: возможности диагностики и лечения // *Consilium Medicum.* – 2007. – Т. 9 – № 6.
4. *Ильинских И.Н.* Аутоиммунные состояния и проблема цитогенетической нестабильности организма. – Томск, 2009.
5. *Кисина Е.Ю., Канищева Г.А.* Клинико-микробиологические и морфологические особенности хронических воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин. – М., 2006. – С. 10–14.
6. *Котиков А.Р., Хоржевский В.А.* Хронический эндометрит и нарушения репродукции // *Сибирское медицинское обозрение* – 2005. – Т. 37. – № 4. – С. 9–12.
7. *Митков В.Г.* Иммуномикробиологические аспекты хронических воспалительных заболеваний женских половых органов: Автореф. дис. ... к.м.н. – 2006. – С. 137.
8. *Михнина Е.А., Эллинди В.Н., Калинина Н.М., Давыдова Н.И.* Способы диагностики хронического эндометрита и характера воспаления: Автореф. дис. ... к.м.н. – 2007.
9. *Полторака Е.В., Лобода О.А.* Клинико-морфологические параллели при оценке состояния эндометрия у женщин с хроническим эндометритом, имеющих неудачные попытки экстракорпорального оплодотворения в анамнезе // *Вестник Рос. гос. мед. ун-та.* – 2008. – № 3. – С. 116–117.
10. *Радзинский В.Е., Димитрова В.И., Майскова И.Ю.* Неразвивающаяся беременность. – М., 2009.
11. *Рудакова Е.Б. и др.* Хронический эндометрит: от совершенствования диагностического подхода к оптимизации лечения // *Лечащий врач.* – 2008. – № 10.
12. *Симбирцев А.С.* Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма // *Цитокины и воспаление.* – СПб, 2006.
13. *Сухих Г.Т., Шуришалина А.В.* Хронический эндометрит. – М., 2010.
14. *Таякина И.П., Мустафина Л.Р., Тихоновская О.А., Логвинов С.В.* Морфофункциональное состояние эндометрия и экспрессия рецепторов половых стероидных гормонов у пациенток с бесплодием // *Сибирский медицинский журнал.* – Томск. – 2010. – Т. 25. – № 4 (2). – С. 110–112.
15. *Шуришалина А.В.* Хронический эндометрит: современные подходы к терапии // *Consilium Medicum.* – 2009. – Т. 11 – № 6.
16. *Adegboyega PA, Pei Y, McLarty J.* Relationship between eosinophils and chronic endometritis // *Department of Pathology, Louisiana.* – 2008. – P. 68–130.
17. *Bayer-Garner I.B., Gökden N., Greene G.F.* Expression of CD138 (Syndecan-1) in renal cell carcinoma is reduced with increasing nuclear grade // *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* – 2006. – № 14 (2). – P. 173–177.
18. *Buckley C.H.* Biopsy pathology of the endometrium // *Arnold.* – N.Y., 2007.
19. *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 // *Fertility & Sterility.* – 2008. – № 89(3). – P. 677–84.
20. *Disep B., Innes B., Cochrane H. et al.* Immunohistochemical characterization of endometrial leucocytes in endometritis // *Histopathology.* – 2005. – № 46(1) – P. 625–632.

21. *Gema T. Simmons.* Endometritis // *Medicine Specialties.* – 2010. – № 20.
22. *Gilmore H.* Diagnosis of chronic endometritis in biopsies with stromal breakdown // *Hum. Pathol.* – 2007. – № 38 (4). – P. 581-584.
23. *Johnston-Macannany E.B.* Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization // *Fertility & Sterility.* – 2010. – № 93 (2) – P. 437–441.
24. *Kitaya K., Yasuo T.* Aberrant expression of selectin E, CXCL1, and CXCL13 in chronic endometritis // *Mod. Pathol.* – 2010. – № 23 (8). – P. 1136–1146.
25. *Lessey B.A.* The role of the endometrium during embryo implantation // *Hum. Reprod.* – 2006. – P. 39–50.
26. *Matteo M. et al.* Abnormal pattern lymphocyte subpopulations in the endometrium of infertile women with chronic endometritis // *American Journal of Reproductive Immunology.* – 2009. – Т. 61 (5). – P. 322–329.
27. *Reato G., Cuffini A.M., Tullio V. et al.* Immunomodulating effect of antimicrobial agents on cytokine production by human polymorphonuclear neutrophils. // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2007. – № 23 (2). – P. 150–154.
28. *Wiesenfeld H.C., Heine R.P., Krolm M.A. et al.* Association between elevated neutrophil defensin levels and endometritis // *J. Infect. Dis.* – 2006. – V. 186.
29. Акушерство: Национальное руководство / Под ред. Э.К. Айламазяна и др. – М., 2007.
30. *Радзинский В.Е., Ордяниц И.М., Оразмурадов А.А.* Женская консультация. – 2-е изд. – Петрозаводск: Интел-Тек, 2007.
31. *Радзинский В.Е.* Руководство к практическим занятиям по гинекологии. – М., 2007.

PATHOGENES, DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF CHRONIC ENDOMETRITIS

**J.C. Gulmuhammedova, G.F. Totchiev,
G.B. Klychmamedova, A.A. Chymba**

Department of Obstetrics and Gynecology with course of Perinatology
Russian University of Peoples' Friendship
Mikluho-Maklaya Str., 8, Medical Faculty, Moscow, Russia, 117198

Chronic endometritis (CE) is a cause of a reproductive loss in 30-35% of the cases (E.B. Johnston-Macannany et al., 2009). 80–90% of patients are women of reproductive age. Today there is no strict algorithm of observing women with CE, including all links of pathogenesis. Latent course, absence of clinical manifestation, lack of self-descriptiveness of routine methods of diagnosis define difficulties of prevention and treatment of CE. Studying possible mechanisms of development of CE, creation of the most effective methods of diagnostics, treatment and rehabilitation of the patients with such a disease are the most urgent problems of modern obstetrics and gynecology.

Keywords: chronic endometritis, autoimmune endometritis, diagnostics, rehabilitation, immune reactivity, pelvic inflammatory diseases.