

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА КАК ПРИЧИНЫ БЕСПЛОДИЯ

MODERN ASPECTS OF THE TREATMENT OF CHRONIC ENDOMETRITIS AS A CAUSE OF INFERTILITY

*E. Kushnir
V. Ivanchenkova
M. Muravlyantseva
A. Shalyapina*

Summary. Chronic endometritis is one of the leading pathologies in gynecological practice, leading to a violation of the reproductive function of a woman. The frequency of occurrence of this pathology among patients ranges from 2.8% to 56.8%, and in patients diagnosed with infertility — 45%. Risk factors for the development of chronic endometritis include: the onset of sexual activity at an early age, invasive procedures on the pelvic organs, infectious diseases of the reproductive and urinary systems. In establishing the diagnosis of chronic endometritis, the leading role is played by “pipel” biopsy and hysteroscopy. Successful pregnancy requires a comprehensive approach in the treatment of chronic endometritis, which includes traditional methods such as antibiotic therapy and physiotherapy, as well as alternative options: autoimmune stem cell therapy, autologous platelet-rich plasma therapy, cytokine therapy. Treatment with autoimmune stem cells can increase the thickness of the endometrium. Cytokine therapy, especially colony-stimulating factors, also affect the thin endometrium, contributing to its increase. Platelets produce growth factors that can stimulate cell division, and also have neovascular and anti-inflammatory effects. Physiotherapeutic methods, such as ultrasonic intrauterine cavitation, low-frequency ultrasound and magnetic laser stimulation, improve the blood supply to the pelvic organs, eliminate chronic hypoxia, which increases the chance for successful implantation of a fertilized egg.

Keywords: chronic endometritis, infertility, cytokine therapy, stem cells, physiotherapy.

Кушнир Екатерина Константиновна
Ассистент, Тверской государственный
медицинский университет
Katerina.kushnir2020@mail.ru

Иванченкова Валерия Валерьевна
Тверской государственный медицинский
университет
ivanchenkovavaleriya@yandex.ru

Муравлянцева Мария Михайловна
Тверской государственный медицинский
университет
marym200799@gmail.com

Шалыпина Анна Викторовна
Тверской государственный медицинский
университет
annaShal1@mail.ru

Аннотация. Хронический эндометрит является одной из ведущих патологий в гинекологической практике, приводящей к нарушению репродуктивной функции женщины. Частота встречаемости данной патологии среди пациенток колеблется от 2,8% до 56,8%, а у пациенток с диагнозом бесплодие — 45%. К факторам риска развития хронического эндометрита относятся: начало половой жизни в раннем возрасте, инвазивные процедуры на органах малого таза, инфекционные заболевания половой и мочевыводящей систем. Для успешного наступления беременности необходим комплексный подход в лечении хронического эндометрита, куда входят традиционные методы, такие как антибиотикотерапия и физиотерапевтические методы, а также альтернативные варианты: терапия аутоиммунными стволовыми клетками, терапия аутологичной богатой тромбоцитами плазмой, цитокиноterapia.

Ключевые слова: хронический эндометрит, бесплодие, цитокиноterapia, стволовые клетки, физиотерапия.

Введение

Проблема женского фактора в развитии бесплодия стоит достаточно остро в современной гинекологии. В качестве одной из основных причин бесплодия следует рассматривать хронический воспалительный процесс эндометрия. Хронический эндометрит — это заболевание, характеризующееся

развитием воспаления эндометрия, которое приводит к нарушению его циклических изменений и рецептивности, что ведет к нарушению процесса имплантации оплодотворенной яйцеклетки и в конечном итоге к бесплодию. Кроме того, хронический эндометрит приводит к неудачным попыткам при проведении вспомогательных репродуктивных технологий, к невынашиванию беременности, осложнениям течения

беременности, родов и послеродового периода, а также приводит к возникновению гиперпластических и неопластических процессов [1].

Так, по данным исследований, частота хронического эндометрита у женщин составляет от 2,8% до 56,8%, у пациенток, участвующих в программе вспомогательных репродуктивных технологий — от 14% до 67,5%. Причем выявлено, что среди пациенток с диагнозом бесплодие около 45% имеют в анамнезе хронический эндометрит [2].

К факторам риска хронического эндометрита относят: раннее начало половой жизни, инвазивные вмешательства на органах малого таза, инфекционные заболевания мочевыводящих и половых путей. Основную долю пациенток с хроническим эндометритом составляют те, кто имеет в анамнезе хроническую персистирующую инфекцию. Причем следует отметить, что в последние годы выявилась тенденция изменения клинической картины хронического эндометрита, которая характеризуется латентным течением без явных клинических проявлений, что не побуждает пациентку обратиться к гинекологу. Гораздо реже пациенток беспокоят аномальные маточные кровотечения, патологические выделения из влагалища, боль внизу живота, лихорадка и нарушение менструального цикла [3].

Если говорить о причине развития хронического эндометрита, то ряд авторов утверждают, что хронический эндометрит представляет собой аутоиммунный процесс, при этом ключевую роль играет развитие воспаления на фоне дезадаптации иммунной системы и снижение резистентности к различным возбудителям [4]. Другие авторы считают, что этиологическим фактором хронического эндометрита обязательно является инфекционный агент, колонизирующий полость матки. Восходящая инфекция вызвана условно-патогенной флорой влагалища женщины, инфекциями, передающимися половым путем, туберкулезом, а также проникновение бактерий через шейку матки в ее полость происходит во время медицинских процедур. Наиболее часто обнаруживаемыми микроорганизмами в эндометрии являются *Streptococcus*, *Corynebacterium*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Mycoplasma genitalium*, *Bacteroides bivius*, *Ureaplasma urealyticum* [5]. Кроме того, ряд авторов считают, что хронический эндометрит связан с акушерскими или неонатальными осложнениями, такими как преждевременные роды, преэклампсия, перивентрикулярная лейкомаляция. При этом важную роль играет не только персистенция инфекционного агента, но и отложение в эндометрии продуктов тканевого распада и инфильтрация эндометрия плазмацитами, что приводит к активации «цитокинового воспаления» и перехода воспалительного процесса в хронический [6].

Цель исследования

Изучить современные методы лечения хронического эндометрита и возможности их использования в гинекологической практике.

Материал и методы исследования

В ходе настоящего исследования был проведен анализ зарубежной и отечественной литературы о хроническом эндометрите и методах его лечения.

Результаты исследования и их обсуждение

Диагностика хронического эндометрита — непростая задача врача-гинеколога. Обнаружение условно-патогенных возбудителей и лейкоцитов в биоптате эндометрия не дадут нам достоверной информации о наличии заболевания, а в анализе крови вообще будут отсутствовать признаки воспаления. Кроме того, по данным сравнительного исследования 2018 года, было установлено, что такие специфические инфекции, как *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae* не вызывают хронический эндометрит [7].

«Золотым стандартом» диагностики хронического эндометрита принято считать гистологическое и иммуногистохимическое исследование ткани эндометрия, полученной с помощью специального катетера «Пайпель». Биопсия проводится в 1 фазе менструального цикла (на 7–10 день). Диагностическими критериями хронического воспаления являются поверхностный отек слизистой оболочки, повышенная плотность стромальных клеток эндометрия, несинхронизированная дифференцировка эпителиальных клеток эндометрия, а также обнаружение плазматических клеток, на поверхности которых находится протеогликан — CD138 (или Синдекан-1), который не способен проникать в другие клетки эндометрия. Для постановки диагноза должно быть две или более плазматических клеток (некоторые авторы предполагают пять или более) в одном из трех биоптатов. Однако следует отметить, что в 30% случаев CD138 может экспрессироваться эпителием желез и без хронического эндометрита, но он должен располагаться только по периметру желез, а в строме плазматических клеток наблюдаться их не должно. Также одним из диагностических критериев может служить так называемый «strawberry aspect», представляющий собой гиперемизированные участки слизистой оболочки с «белыми вкраплениями» в центре. Такая картина является уникальной при хроническом эндометрите, но несильно выраженной, что приводит к снижению ее обнаружения [8].

Вторым методом диагностики хронического эндометрита является гистероскопия, для которой характерно наличие локальной или диффузной гиперемии, отека стромы и микрополипов (менее 1 мм). По данным исследований, диагностическая точность гистероскопии составляет 93,4%. Также существует взаимосвязь гистологического и гистероскопического методов — в 86,5% случаев их оценка совпадает [9].

Лечение хронического эндометрита представляет собой непростую задачу в силу сложности установления этиологического фактора, а также восстановления поврежденного базального слоя эндометрия.

После установления причины воспаления первый этап лечения хронического эндометрита состоит в назначении этиотропной терапии (антибиотиков). Пероральная антибактериальная терапия является «золотым стандартом» в лечении хронического эндометрита.

Возможные схемы терапии: режим первой линии — доксициклин перорально по 100 мг в сутки в течение 14 дней. Терапия второй линии включает цiproфлоксацин и метронидазол по 500 мг в день в течение двух недель или офлоксацин по 400 мг в день в течение двух недель и метронидазол по 500 мг в день в течение двух недель. Для пациенток с грамотрицательными и грамположительными бактериями может быть предложена следующая схема: цiproфлоксацин по 500 мг два раза в день в течение 10 дней и комбинация амоксициллина с клавулановой кислотой по 2 г один раз в день в течение 8 дней. Стоит отметить, что хороший ответ на антибактериальную терапию улучшает репродуктивный исход [10].

В настоящее время в одном из университетов Испании проводят клиническое исследование, суть которого заключается в разработке нового неинвазивного диагностического теста с использованием бактериальной ДНК, выделяемой из эндометрия. Антибиотики будут назначаться на основе бактерий, обнаруженных при секвенировании с помощью ПЦР, чувствительность метода составляет 76,92%, а специфичность — 100%. Для контроля эффективности данная методика будет сравниваться с результатами пациенток, у которых были взяты биопсия или посев. Этот метод является перспективным для более быстрой диагностики хронического эндометрита, а также для диагностики бактерий, колонизирующих эндометрий, даже без гистологических признаков воспаления [11].

Лечение хронического туберкулезного эндометрита заключается в противотуберкулезной терапии в течение 6–9 месяцев. Терапия проводится в специализированных учреждениях под контролем фтизиоги-

неколога. Важно отметить, что *Micoplasma tuberculosis* приводит к бесплодию 40–75% пар, а по данным Росстат, заболеваемость туберкулезом на 2021 г. составила 31,1 на 100 000 человек [12].

Однако в некоторых случаях после использования антибактериальной терапии у пациенток с хроническим эндометритом беременность не наступает, что побуждает рассматривать альтернативные варианты терапии.

Терапия аутоиммунными стволовыми клетками

Стволовые клетки — это недифференцированные, незрелые клетки, которые способны к самообновлению и делению.

В 2020 году было проведено исследование пациенток с синдромом Ашермана и атрофией эндометрия, в котором использовали аутоиммунные стволовые клетки костного мозга для регенерации эндометрия с целью восстановления менструации и фертильности.

Мононуклеарные стволовые клетки были имплантированы в субэндометриальный слой с последующей монотерапией эстрогенами в течение 3 месяцев. Далее оценивали толщину эндометрия с интервалами в 3,6,9 месяцев и 5 лет. Толщина эндометрия через 3 месяца увеличилась до $5,1 \pm 1,9$ мм (средняя толщина эндометрия до переноса стволовых клеток составляла $3,3 \pm 1,0$ мм), в дальнейшем динамики не наблюдалось. У трех пациенток из 25 был благоприятный исход беременности, у 85% пациенток со вторичной аменореей возобновился менструальный цикл [13].

Подобные исследования проводились и ранее, также были достигнуты успехи в регенерации эндометрия при синдроме Ашермана и атрофии эндометрия с последующим восстановлением менструации и фертильности. В течение одного года в исследовании принимали участие женщины репродуктивного возраста (от 25 до 35 лет) с первичным или вторичным бесплодием вследствие синдрома Ашермана. При этом ранее проведенная стимуляция эстрогенами не дала положительных результатов. Мононуклеарные стволовые клетки были также имплантированы в субэндометриальную зону в 2–3 участка (дно, передний и задний отделы миометрия) с последующим пероральным приемом эстрогена и прогестерона. Мононуклеарные стволовые клетки в объеме 3 мл содержали CD34⁺ трансмембранный белок, который способствует ангиогенезу, регенерации тканей и ингибирует рубцевание эндометрия [14]. После терапии стволовыми клетками костного мозга CD133⁺ и периферической крови выявили увеличение общего числа зрелых сосудов у пациентов через 3 ме-

сяца. В результате несколько беременностей наступило как самостоятельно, так и с помощью вспомогательных репродуктивных технологий [15]. Следует считать, что имплантация стволовых клеток является перспективным методом лечения хронического эндометрита.

Терапия аутологичной плазмой, богатой тромбоцитами

Использование богатой тромбоцитами плазмы для улучшения рецептивности эндометрия привлекает все большее внимание врачей-репродуктологов, так как данная терапия положительно влияет на успешное течение беременности.

В 2019 году был представлен клинический случай пациентки с диагнозом хронический эндометрит и преждевременной недостаточностью яичников, у которой были повторные неудачи имплантации после переноса донорских эмбрионов. Антибактериальная терапия не дала положительного результата, поэтому было предложено лечение аутологичной внутриматочной плазмой, богатой тромбоцитами, ее объем составил примерно 2,5 мл. Инфузию эндометрия выполнили с использованием трансвагинального ультразвукового контроля и соответствующего катетера [16].

Путем забора периферической крови, последующим центрифугированием с антикоагулянтом и с возможным добавлением активаторов тромбоцитов получают плазму с высокой концентрацией тромбоцитов. Тромбоциты — это безъядерные клетки, образовавшиеся из мегакариоцитов, расположенных в костном мозге. Они содержат многочисленные белки, некоторые факторы роста и цитокины. Тромбоциты играют важную роль в регенерации повреждённых тканей, выделяя многочисленные факторы роста, которые стимулируют деление клеток, а также обладают митогенным, хемотаксическим, неоваскулярным и противовоспалительным действием [16].

После проведенного лечения последующая гистероскопия не выявила признаков хронического эндометрита. Новый перенос эмбрионов закончился доношенной беременностью и рождением двойни в срок [16].

До сих пор остается неясным, каким образом получают плазму, богатую тромбоцитами, из цельной крови. В некоторых статьях упоминается «двухэтапное» центрифугирование и извлечение лейкоцитарной пленки. Но помимо тромбоцитов в лейкоцитарной пленке содержатся и лейкоциты. Они в свою очередь также являются источниками цитокинов и некоторых факторов роста. Поэтому трудно установить, какой компонент крови оказывает влияние на рецептивность эндоме-

трия: тромбоциты или их комбинация с цитокинами и факторами роста [17].

Цитокинотерапия

Цитокины — это белковые соединения, которые секретируются клетками крови и иммунной системы, служат для передачи информации и участвуют во многих физиологических процессах. Эти растворимые белки продуцируются разными типами клеток во многих тканях, включая репродуктивные и эмбриональные. Роль цитокинов в улучшении рецептивности эндометрия была отмечена в различных исследованиях за последние десятилетия.

В состав цитокинов входят интерлейкины, интерфероны, факторы некроза опухоли и колониестимулирующие факторы. Последние нашли применение у пациенток с привычными неудачами имплантации и невосприимчивым к эстрогенам тонким эндометрием в циклах вспомогательных репродуктивных технологий. По данным доклинических исследований, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор воздействует на децидуальные макрофаги, стимулирует пролиферацию и дифференцировку нейтрофильных гранулоцитов, а также влияет на имплантацию. В группе, которая получала препарат гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, толщина эндометрия увеличилась до 7,90 мм, а в контрольной группе до 6,90 мм. Пациентки обеих групп изначально имели толщину эндометрия 6,50 мм и 6,40 соответственно. Авторы пришли к мнению, что гранулоцитарный колониестимулирующий фактор способствует увеличению толщины эндометрия, но не улучшает течение беременности и показатель живорождённости [18].

Цитокинотерапию внедряют в клиническую практику и при хроническом эндометрите. В отечественном исследовании 2019 года на базе РНИМУ им. Н.И. Пирогова был проведен 20-дневный курс препарата, состоящего из природных пептидов и цитокинов, у 43 пациенток с диагнозом хронический эндометрит. После цитокинотерапии снизилась частота выявления плазматических клеток с 62,8 до 39,5%, увеличилось количество пиноподий эндометрия в 1,25 раза, ранее выявляемый вирус Эпштейна-Барр элиминировал, а у 11,6% пациенток наступила спонтанная беременность [19].

Методы физиотерапии включены в стандарты терапевтического алгоритма лечения хронического эндометрита. К применяемым методам относятся низкочастотный ультразвук, магнитолазерная терапия в сочетании с интравагинальной электростимуляцией, ультразвуковая внутриматочная кавитация. Под действием физических факторов наблюдаются улучшение

микроциркуляции в сосудистом бассейне малого таза, устранение фиброза и хронической гипоксии тканей, что ведет к восстановлению процессов децидуализации и повышает процент успешной имплантации [20]. Комплексный подход с использованием физиотерапии на различных этапах лечения обеспечивает нивелирование болевого и воспалительного синдрома, что ведет к повышению эффективности лечения хронического эндометрита.

Заключение

Хронический эндометрит представляет собой сложную проблему в современной акушерской и гинекологической практике. Данная проблема является

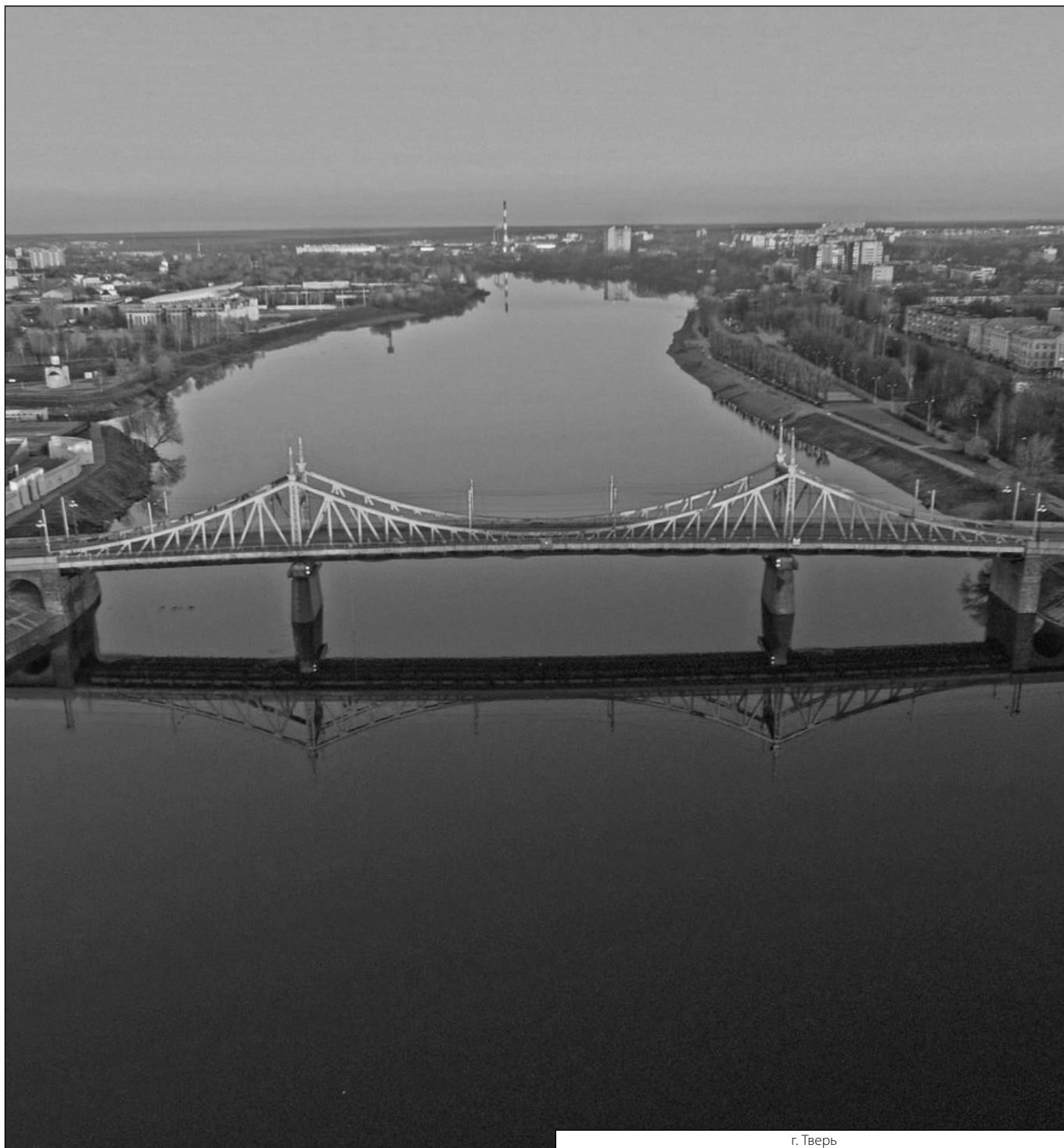
распространенной среди женского населения репродуктивного возраста, однако зачастую вследствие бессимптомного течения или стертой клинической картины пациентки не обращаются за помощью к врачу, что приводит к хронизации процесса и нарушению процессов имплантации и, как следствие, к бесплодию. Вопрос об оптимальном решении остается открытым до сих пор, так как предложенные протоколы лечения не всегда позволяют добиться положительного результата у пациенток. Необходимо использовать персональный подход к каждой конкретной пациентке в зависимости от клинического случая и использовать комплексный подход в лечении хронического эндометрита с использованием всех доступных методов в арсенале врача.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шилов А.В., Мнихович М.В., Лучинин В.В., Васин И.В., Снегур С.В., Казанцева Г.П., Соломатина Л.М. Патоморфологическая и иммуноморфологическая характеристика хронического эндометрита / Вестник новых медицинских технологий. — 2018. — № 4. — С. 65–70. DOI:10.24411/2075–4094–2018–16138.
2. Kushnir V.A., Solouki S., Sarig-Meth T., Vega M.G., Albertini D.F., Darmon S.K., Deligdisch L., Barad D.H., Gleicher N. Systemic inflammation and autoimmunity in women with chronic endometritis // *AJL*. — 2016–75 (6) — P. 672–677. DOI: 10.1111/aji.12508.
3. Kitaya K., Matsubayashi H. et al. Chronic endometritis: potential cause of infertility and obstetric and neonatal complications // *AJL*. — 2016–75. — P. 13–22.
4. Овчарук Э.А. Хронический аутоиммунный эндометрит как одна из главных причин нарушения репродуктивной функции / Вестник новых медицинских технологий: электронный журнал. — 2013. — № 1. С. 224–225.
5. Cicinelli E., Matteo M. et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy — *Hum Reprod*. — 2015–30 — P. 323–330.
6. Мальцева Л.И., Шарипова Р.И., Железова М.Е. Хронический эндометрит — смена привычных представлений / Практическая медицина. — 2018. — № 6. — С. 99–105.
7. Moreno I., Cicinelli E. et al. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology // *Am J Obstet Gynecol*. — 2018–218. Issue 6. P.602
8. 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) — P. 437–41.
9. Guo G.L., Chen S.Y., Zhang W., Zhang C., He L. Diagnosis value of hysteroscopy for chronic endometritis // *Clin Exp Obstet Gynecol*. — 2013–40 (2) — P. 250–2.
10. Singh N., Sethi A. Endometritis — Diagnosis, Treatment and its impact on fertility — A Scoping Review // *JBRA Assist Reprod*. — 2022. — 26 (3) — P. 538–546.
11. Bashiri A., Halper K.I., Orvieto R. Recurrent Implantation Failure-update overview on etiology, diagnosis, treatment and future directions // *Reprod Biol Endocrinol*. — 2018–16 (1) . — P. 121. DOI:10.1186/s12958–018–0414–2
12. Jindal U.N., Verma S., Bala Y. Favorable infertility outcomes following anti-tubercular treatment prescribed on the sole basis of a positive polymerase chain reaction test for endometrial tuberculosis // *Hum Reprod*. — 2012. — 27 (5) — P. 1368–74.
13. Singh N., Shekhar B., Mohanty S., Kumar S., Seth T., Girish B. Autologous Bone Marrow-Derived Stem Cell Therapy for Asherman's Syndrome and Endometrial Atrophy: A 5-Year Follow-up Study // *J Hum Reprod Sci*. — 2020–13 (1) — P. 31–37.
14. Singh N., Mohanty S., Seth T., Shankar M., Bhaskaran S., Dharmendra S. Autologous stem cell transplantation in refractory Asherman's syndrome: A novel cell based therapy // *J Hum Reprod Sci*. — 2014–7 (2) — P. 93–8
15. Santamaria X., Cabanillas S., Cervelló I., Arbona C., Raga F., Ferro J., Palmero J., Remohí J., Pellicer A., Simón C. Autologous cell therapy with CD133+ bone marrow-derived stem cells for refractory Asherman's syndrome and endometrial atrophy: a pilot cohort study // *Hum Reprod*. — 2016. — 31 (5) — P.1087–96.
16. Sfakianoudis K., Simopoulou M., Nitsos N., Lazaros L., Rapani A., Pantou A., Koutsilieris M., Nikas Y., Pantos K. Successful Implantation and Live Birth Following Autologous Platelet-rich Plasma Treatment for a Patient with Recurrent Implantation Failure and Chronic Endometritis. // *In Vivo*. — 2019–33 (2) . — P. 515–521.
17. Bos-Mikich A., Ferreira M.O., de Oliveira R., Frantz N. Platelet-rich plasma or blood-derived products to improve endometrial receptivity // *J Assist Reprod Genet*. — 2019–36 (4) — P. 613–620.
18. Kunicki M., Łukaszuk K., Liss J., Skowrońska P., Szczypkańska J. Granulocyte colony stimulating factor treatment of resistant thin endometrium in women with frozen-thawed blastocyst transfer // *Syst Biol Reprod Med*. — 2017–63 — P. 49–57.

19. Доброхотова Ю.Э., Ганковская Л.В., Боровкова Е.И., Зайдиева З.С., Скальная В.С. Модулирование локальной экспрессии факторов врожденного иммунитета у пациенток с хроническим эндометритом и бесплодием / Акушерство и гинекология. — 2019. — № 5. — С. 125–132.
20. Kovaleva Y.V. The application of low-frequency ultrasound for the comprehensive treatment and rehabilitation of the patients presenting with chronic endometritis // Voprosy kurortologii, fizioterapii, i lechebnoi fizicheskoi kultury. — 2017–94 (3) — P. 32–38. DOI: 10.17116/kurort201794332–38.

© Кушнир Екатерина Константиновна (Katerina.kushnir2020@mail.ru), Иванченкова Валерия Валерьевна (ivanchenkovavaleriya@yandex.ru), Муравлянцева Мария Михайловна (marym200799@gmail.com), Шаляпина Анна Викторовна (annaShal1@mail.ru).
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



г. Тверь