

УДК 618.14-002-07-08

**ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)****Яковенко Л.А.***ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Ростов-на-Дону,
e-mail: fortis.fortis@inbox.ru*

В обзоре представлены современные сведения об этиологии хронического эндометрита (ХЭ). Показано, что увеличение случаев ХЭ связано с ростом внутриматочных манипуляций, в том числе ВРТ, «абортной агрессией», с увеличением длительности ношения внутриматочных контрацептивов, всплеском частоты инфекций, передаваемых половым путем, увеличением микробной фармрезистентности и радикальной перестройкой вагинального биотопа. Особо отмечено, что решающая роль в возникновении ХЭ принадлежит совокупности факторов – состоянию макроорганизма, массивности инфицирования и вирулентности микробного агента. Показана причастность представителей вагинальной и цервикальной флоры к инфицированию эндометрия. Показано, что особая роль в генезе ХЭ принадлежит микробным ассоциациям, особенно, аэробно-анаэробным, агрессивность которых в сравнении с монокультурами определяется выраженной вирулентностью организмов. Подробно разобрана значимость различных микроорганизмов в генезе ХЭ.

Ключевые слова: хронический эндометрит, аборт, микроорганизмы, внутриматочная контрацепция, хронические заболевания гениталий

ETIOLOGICAL ASPECTS OF CHRONIC ENDOMETRITIS (LITERATURE REVIEW)**Yakovenko L.A.***SBEI HPE Rostov State Medical University of Health Service Ministry, Rostov-on-Don,
e-mail: fortis.fortis@inbox.ru*

The review presents the modern data about etiology of chronic endometritis (CE). It is shown that the increase of CE associated with the growth of intrauterine manipulations, including ART, «abortion aggression», with increasing the duration of wearing intrauterine devices, the surge of frequency of sexually transmitted infections, the growth of microbial pharmacological resistance and radical restructuring of vaginal biotope. Specifically it's noted that the decisive role in the occurrence of CE belongs to a combination of the factors – state of the macroorganism, massiveness of infection and virulence of the microbial agent. It is shown the involvement of the representatives of vaginal and cervical flora to infection of the endometrium. It is shown that a special role in the genesis of CE belongs to the microbial associations, especially, aerobic-anaerobic, aggressiveness in comparison with monocultures is determined by the pronounced virulence of the organisms. It is detailed discussed the importance of the different microorganisms in the genesis of CE.

Keywords: chronic endometritis, abortion, microorganisms, intrauterine contraception, chronic genitals diseases

Устоявшейся является точка зрения о ведущей роли в генезе хронического воспаления в эндометрии дисбаланса между гормональной и иммунной системами организма, с одной стороны, и патогенами – с другой [1, 10]. Общеизвестным триггером в развитии воспалительного процесса в эндометрии признан инфекционный агент [17, 21], однако полость матки обычно не является стерильной и присутствие микроорганизмов еще не означает воспаление [28]. Но не просто наличие инфекционных агентов во внутренних половых органах, а скорее их взаимодействие со средой эндометрия, является важнейшей проблемой, определяющей наличие патологии [12]. Поэтому некоторые авторы [8] справедливо полагают, что решающая роль в возникновении ХЭ принадлежит совокупности факторов – состоянию макроорганизма, массивности инфицирования и вирулентности микробного агента. С позиций макроорганизма обязательны акценты, видоизменившие статистику ХЭ: значительная соматическая и гинекологическая отягощенность женского населения, у девочек и девушек суммарно превышающая 100 %, с крайне высоким показателем дефлорационного цистита (63 %) и подростковых абортот (10 %) от их общего числа [20].

Дискуссионность ряда аспектов этиологии и патогенеза ХЭ связывают отчасти с множеством рисков факторов, отчасти с их совместным или последовательным в ряде случаев действием [18]. Век инструментальной диагностики с ростом внутриматочных манипуляций, в том числе, при бесплодии и в программах ВРТ, «абортной агрессии» и приверженности к привлекаемому по длительности пользования методу контрацепции – ВМК определяет ятрогенный аспект происхождения ХЭ [11, 16]. Рост острых и хронических воспалительных заболеваний гениталий, в том числе, ХЭ объясняют всплеском инфекций, передаваемых половым путем (ИППП) [40],

агрессивной антибактериальной терапией, увеличением микробной фармрезистентности и радикальной перестройкой вагинального биотопа [15]. В исследовании А.Р. Арушанян [2] показано сокращение числа сапрофитов, лактобактерий, возрастание кишечной палочки, появление золотистого стафилококка в периоперационном периоде. Подобные дисбиотические нарушения повышали риск развития инфекционных осложнений у исследуемых больных еще до проведения манипуляции.

Описывают комбинацию ХЭ с невоспалительными заболеваниями тела или шейки матки [41], рассматривая снижение барьерной функции нижних отделов генитального тракта (недостаточность локальных факторов иммунной защиты, нарушение микрофлоры, механический фактор) как предрасполагающий для развития хронического воспаления фон. Губительность длительного ношения внутриматочного контрацептива (ВМК) также реализуется в возрастании числа вагинозассоциированных инфектов – *U. urealyticum*, *M. hominis* наряду с грибами [39]. Наибольшее внимание заслуживает травма эндометрия, потеснившая некогда главенствующих агентов инфекционной природы [13, 14].

Вопреки утверждениям о снижении этиологической значимости абсолютных патогенов в генезе ХЭ, с определенной частотой выявляют случаи комбинированного инфицирования слизистой матки хламидиями и гонококками, изолированная причастность которых к воспалительному процессу в матке ставится большинством исследователей под сомнение [29]. По утверждению E. Cicinelli et al. [26], более чем 70% ХЭ – негонококковой и нехламидийной природы. Причем при проведении еще одного исследования E. Cicinelli et al. [28] получили похожие результаты, где на долю хламидийной инфекции приходится 12,7% и ни в одном из случаев не выделяется гонорея. F. Polisseni et al. [36], напротив, исключают хламидии из числа потенциальных этиологических факторов ХЭ на основании отрицательных результатов полимеразной цепной реакции (ПЦР). Противоположны данные Е.А. Михниной и соавт. [9] о наибольшей выявляемости хламидийной инфекции при культуральном исследовании эндометрия – 70,6%. В то же время, малое число эпизодов хламидийного ХЭ (24%) связывают с трудностью его диагностики за счет малосимптомного течения заболевания, аберрантных форм хламидий и персистирующих форм, поддерживающих антигенную стимуляцию не только в эндометрии, но и в маточных трубах, яични-

ках [43]. Исследования R.B. Ness, K.E. Kip, S.L. Hillier [35] демонстрируют значимость идентификации микробной культуры для выяснения вероятности развития ХЭ: подобные параллели определены для высокого титра *Gardnerella vaginalis*, Микоплазмы *hominis*, анаэробных грамотрицательных палочек и, в меньшей степени, *Ureaplasma urealyticum*. При выделении энтерококка и кишечной палочки подобной зависимости не выявлено.

Отсутствие единого мнения относительно этиологической роли *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum* в генезе ХЭ определено их причастностью к комменсалам, выявляемым во влагалище у 30–50% сексуально активных здоровых женщин [37]. Другие авторы призывают рассматривать их как маркеры присутствия в эндометрии другой патогенной микрофлоры [42], в частности, стрептококков, анаэробных кокков, бактероидов. Более определены воззрения относительно инфекционной роли *Mycoplasma genitalium*, выявляемой при уретритах, циститах, заболеваниях верхних отделов генитального тракта [42]. C.L. Haggerty et al. [29] указали на возрастание частоты бесплодия, хронической тазовой боли при выявлении данного инфекта в эндометрии. Вирусная природа ХЭ в 73,3% подтверждена при НБ, персистенция вируса простого герпеса (ВПГ) обнаружена в эндометрии у 66,2% женщин с ХЭ, причем у 23,9% – в изолированном проявлении, цитомегаловируса (ЦМВ) – у 20,4% женщин – с симптомами хронических воспалительных заболеваний органов малого таза (ХВЗОМТ) [41].

Полагают, что особая роль в генезе ХЭ принадлежит микробным ассоциациям, особенно, аэробно-анаэробным – при его сопряженности с невынашиванием беременности – более 80%, агрессивность которых в сравнении с монокультурами определяется более выраженной вирулентностью микроорганизмов [3]. Констатации редких форм ХЭ, например, туберкулезного, по утверждению F. Scrimin et al. [38], способствует гистероскопическая картина – эндометриальные микрополипы и взаимосвязь с вторичным бесплодием. В то же время, отдельные авторы полагают, что роль микробного фактора в генезе ХЭ значительно преувеличена. Основание для подобного заключения – низкая частота эндометриальной контаминации (52,7%) при комплексном микробиологическом исследовании [5]. Контраргументом подобному мнению выступает акцент, что дополнение рутинного микробиологического исследования скринингом на анаэробную микрофлору у по-

ловины женщин с отрицательным результатом из полости матки и перитонеальной жидкости позволило выделить анаэробы в концентрации 10^4 КОЕ/мл и выше, с преобладанием *Bacteroides fragilis* [7]. Результаты современных исследований позволяют утверждать о причастности представителей вагинальной и цервикальной флоры к инфицированию эндометрия, свидетельствуя о правомочности доминирования восходящего пути распространения инфекции [25]. По мнению О.В. Макарова и соавт. [6], в эндометрии персистируют более 20 видов микроорганизмов условно-патогенной группы: 129 штаммов, в том числе облигатные анаэробы – 61,4% (бактероиды, эубактерии, пептострептококки и др.), микроаэрофилы – 31,8% (преобладали генитальные микоплазмы и дифтероиды), факультативные анаэробы – 6,8% (стрептококки группы В и Д, эпидермальный стафилококк).

Сопряженность инфекций нижних отделов генитального тракта с субклиническим течением воспалительных процессов гениталий выявлена у 27% женщин с хламидиями, 26% – инфицированных гонококком и только 15% – с бактериальным вагинозом (БВ) [43]. Вместе с тем, С.Л. Haggerty et al. [29] утверждают, что сам факт внутриматочного инфицирования *Neisseria gonorrhoeae* или *Chlamydia trachomatis* при гистологически доказанном ХЭ не связан с хронической тазовой болью. Согласно ряду исследований, оценка конкордантности внутриматочных, эндоцервикальных и влагалищных культур демонстрирует неоднозначные результаты, в том числе, по типу возбудителя [27]. Несмотря на мнение о значительном возрастании риска невынашивания при БВ (OR-6,32) [34], сведения о корреляции дисбиотических состояний вагинального биотопа с ХЭ разнятся: от положительной ассоциативной зависимости, позволяющей прогнозировать характер течения заболевания и частоту рецидивов [33], до отрицания подобных параллелей [27]. По отдельным утверждениям [23], бессимптомный БВ повышает вероятность эндометриальной микробной колонизации вагинозассоциированными бактериями, но не развитие ХЭ. Однако, несмотря на идентификацию широкого ряда микроорганизмов в эндометрии [32], вопрос инфицированности эндометрия и гистологически верифицированного ХЭ, особенно в контексте первопричины ХЭ, открыт.

Есть свидетельства потенциально неблагоприятной роли персистирующих в эндометрии инфектов для эмбриона [24]. Неблагополучные исходы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) – низкую ча-

стоту наступления беременности – связывают с избыточной концентрацией (> 200 пг/мл) в менструальном отделяемом бактериального эндотоксина [30]. Гистологические признаки хронического воспалительного процесса установлены у 73,1% женщин с инфекционным генезом невынашивания и у 30,8% – с НБ в анамнезе [6]. Диссономсом выступает заключение о сохранности структурной архитектоники даже при бактериальной обсемененности. Микробиологическое исследование ленточных соскобов эндометрия свидетельствовало о бессимптомной персистенции микроорганизмов в эндометрии у 67,7% женщин с инфекционным генезом невынашивания, 20% – с НБ в анамнезе [21]. В заключение приводим высказывание Сухих Г.Т. и Шуршалиной А.В. [22] о том, что идентификация возбудителя остается сложной задачей даже в современных условиях. Почти в 70% случаев воспалительных заболеваний органов малого таза применение рутинных методов не позволяет выявить этиологический фактор, что, с одной стороны, приводит к дальнейшему усложнению диагностических протоколов, а с другой стороны – использованию эмпирической антимикробной терапии.

Список литературы

1. Алеев И.А. Некоторые генетические и иммунологические аспекты хронического эндометрита у женщин репродуктивного возраста: Автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 2005. – 24 с.
2. Арушанян А.Р. Биоценозы гениталий в периоперационном периоде: Автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 2007. – 22 с.
3. Бухарин О.В. Характеристика микроэкологических нарушений при эндометрите / О.В. Бухарин, С.В. Черкасов, А.В. Сгибнев и др. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2009. – № 4. – С. 93–96.
4. Вартазарян Н.Д., Агабекян Г.Г., Канаян С.А. Сочетание хронического эндометрита и невоспалительных заболеваний тела и шейки матки / Н.Д. Вартазарян, Г.Г. Агабекян, С.А. Канаян и др. // Архив патологии. – 2005. – № 4. – С. 37–40.
5. Лунова И.С. Хронический эндометрит и привычное невынашивание беременности // Материалы XI Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – М., 2010. – С. 128.
6. Макаров О.В. Невынашивание беременности, инфекция, врожденный иммунитет / О.В. Макаров, Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская и др. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 176 с.
7. Митков В.Г. Иммуномикробиологические аспекты хронических воспалительных заболеваний женских половых органов: дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2004. – 137 с.
8. Михайленко А.А. Профилактика гриппа и ОРЗ с помощью сублингвального применения полиоксидония / А.А. Михайленко, О.С. Макаренко, О.А. Самошин и др. // Иммунология. – 2005. – № 4. – С. 215–217.
9. Михнина Е.А. Иммунологические аспекты хронического воспаления эндометрия / Е.А. Михнина, Е.К. Комаров, П.П. Хохлов и др. // Материалы V Российского форума «Мать и дитя». – М., 2003. – С. 399–400.
10. Петров Ю.А. Результаты иммуно-микробиологической составляющей в генезе хронического эндометрита //

Вестник Волгоградского государственного мед. университета. – 2011. – № 3 – С. 50–53.

11. Петров Ю.А. Сонографические аспекты диагностики хронического эндометрита при ранних репродуктивных потерях // Казанский мед. журн. – 2011. – Т. 92, № 4. – С. 522–525.

12. Петров Ю.А. Нюансы иммунологической перестройки при хроническом эндометрите // Валеология. – 2011. – № 4. – С. 85–88.

13. Петров Ю.А. Информативность гистероскопии в диагностике хронического эндометрита при ранних репродуктивных потерях // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 1–1 – С. 85–88.

14. Петров Ю.А. Хронический эндометрит в репродуктивном возрасте: этиология, патогенез, диагностика, лечение и профилактика: дис. ... докт. мед. наук. – М., 2012. – С. 250.

15. Петров Ю.А. Современные аспекты лечения хронического эндометрита // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 11. – С. 563.

16. Петров Ю.А. Проллиферативные изменения слизистой оболочки тела и шейки матки у женщин, применяющих внутриматочные контрацептивы / Ю.А. Петров, Э.А. Ковалева // Вопр. онкологии. – 1986. – № 3. – С. 49–52.

17. Петров Ю.А. Возможности таргентной терапии хронического эндометрита с учетом патоморфотипа / Ю.А. Петров, В.Е. Радзинский, Е.А. Калинина, Д.В. Широкова, М.Л. Полина // Медицинский вестник Юга России. – 2015. – № 4. – С. 71–75.

18. Радзинский В.Е. Хронический эндометрит в современной перспективе / В.Е. Радзинский, Ю.А. Петров, М.Л. Полина // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т. 93, № 1. – С. 178.

19. Романовский О.Ю. Гиперпластические процессы эндометрия в репродуктивном периоде // Гинекология. – 2004. – Т. 6, № 6. – С. 24–29.

20. Семятов С.М. Репродуктивное здоровье девушек-подростков Московского мегаполиса в современных социально-экономических и экологических условиях: Автореф. дис. докт. мед. наук. – М., 2009. – 54 с.

21. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности – современный взгляд на проблему // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – № 2. – С. 62–64.

22. Сухих Г.Т. Хронический эндометрит / Г.Т. Сухих, А.В. Шуршалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 64 с.

23. Andrews W.W. Association of asymptomatic bacterial vaginosis with endometrial microbial colonization and plasma cell endometritis in nonpregnant women / W.W. Andrews, J.C. Hauth, S.P. Cliver [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2006. – Vol. 195, № 6. – P. 1611–1616.

24. Barnhart K.T. Microbiology of the endometrium and in vitro fertilization: do we yet understand the implications? // Fertil Steril. – 2004. – Vol. 82, № 4. – P. 797–8.

25. Casari E. Gardnerella, Trichomonas vaginalis, Candida, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis and Ureaplasma urealyticum in the genital discharge of symptomatic fertile and asymptomatic infertile women / E. Casari, A. Ferrario, E. Morengi et al. // New Microbiol. – 2010. – Vol. 33, № 1. – P. 69–76.

26. Cicinelli E. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies / E. Cicinelli, D. De Ziegler, R. Nicoletti et al. // Fertil Steril. – 2008. – Vol. 89, № 3. – P. 677–684.

27. Cicinelli E. Poor reliability of vaginal and endocervical cultures for evaluating microbiology of endometrial cavity in women with chronic endometritis / E. Cicinelli, D. De Ziegler,

R. Nicoletti et al. // Gynecol Obstet Invest. – 2009. – Vol. 68, № 2. – P. 108–115.

28. Cicinelli E. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment / E. Cicinelli, M. Matteo, R. Tinelli et al. // Reprod Sci. – 2014. – Vol. 21, № 5. – P. 640–647.

29. Haggerty C.L. Evidence for a role of Mycoplasma genitalium in pelvic inflammatory disease // Curr Opin Infect Dis. – 2008. – Vol. 21, № 1. – P. 65–69.

30. Kamiyama S. Impact of detection of bacterial endotoxin in menstrual effluent on the pregnancy rate in in vitro fertilization and embryo transfer / S. Kamiyama, Y. Teruya, M. Nohara et al. // Fertil Steril. – 2004. – Vol. 82, № 4. – P. 788–792.

31. Kasius J.C. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome / J.C. Kasius, H.M. Fatemi, C. Bourgain et al. // Fertil Steril. – 2011. – Vol. 96, № 6. – P. 1451–1456.

32. Larsen B. Mycoplasma, ureaplasma, and adverse pregnancy outcomes: a fresh look / B. Larsen, J. Hwang // Infect Dis Obstet Gynecol. – 2010. – P. 521921.

33. Larsson P.G. Bacterial vaginosis. Transmission, role in genital tract infection and pregnancy outcome: an enigma / P.G. Larsson, M. Bergström, U. Forsum et al. // APMIS. – 2005. – Vol. 113, № 4. – P. 233–245.

34. Leitich H. Asymptomatic bacterial vaginosis and intermediate flora as risk factors for adverse pregnancy outcome / H. Leitich, H. Kiss // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. – 2007. – Vol. 21, № 3. – P. 375–390.

35. Ness R.B. A cluster analysis of bacterial vaginosis-associated microflora and pelvic inflammatory disease / R.B. Ness, K.E. Kip, S.L. Hillier et al. // Am J Epidemiol. – 2005. – Vol. 162, № 6. – P. 585–590.

36. Polisseni F. Detection of chronic endometritis by diagnostic hysteroscopy in asymptomatic infertile patients / F. Polisseni, E.A. Bambirra, A.F. Camargos // Gynecol Obstet Invest. – 2003. – Vol. 55, № 4. – P. 205–210.

37. Ross J.D. Is Mycoplasma genitalium a cause of pelvic inflammatory disease? // Infect Dis Clin North Am. – 2005. – Vol. 19, № 2. – P. 407–413.

38. Scrimin F. Tubercular endometritis visualized as endometrial micropolyps during hysteroscopic procedure / F. Scrimin, A. Limone, U. Wiesenfeld et al. // Arch Gynecol Obstet. – 2010. – Vol. 281, № 6. – P. 1079–1080.

39. Tibaldi C. Vaginal and endocervical microorganisms in symptomatic and asymptomatic non-pregnant females: risk factors and rates of occurrence / C. Tibaldi, N. Cappello, M.A. Latino et al. // Clin Microbiol Infect. – 2009. – Vol. 15, № 7. – P. 670–679.

40. Trigg B.G. Sexually transmitted infections and pelvic inflammatory disease in women / B.G. Trigg, P.R. Kerndt, G. Aynalem // Med Clin North Am. – 2008. – Vol. 92, № 5. – P. 1083–1113.

41. Vartazarian N.D. Chronic endometritis combination with non-inflammatory diseases of the uterine body and cervix / N.D. Vartazarian, G.G. Agabekian, S.A. Kanaian et al. // Arkh Patol. – 2005. – Vol. 67, № 4. – P. 37–40.

42. Voropaeva E.A. Microbiological and immunological criteria for estimation of ureaplasmosis treatment efficacy in women / E.A. Voropaeva, S.S. Afanas'ev, V.A. Aleshkin et al. // Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol. – 2007. – Vol. 2. – P. 65–70.

43. Wiesenfeld H.C. Lower genital tract infection and endometritis: insight into subclinical pelvic inflammatory disease / H.C. Wiesenfeld, S.L. Hillier, M.A. Krohn et al. // Obstet Gynecol. – 2002. – Vol. 100, № 3. – P. 456–463.