

ОБЗОРЫ

УДК 618.145

**ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ И НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ**

**Колесниченко А.А., Петров Ю.А.**

*ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, e-mail: arinakolesnichenko666@yandex.ru*

Одним из наиболее важных аспектов женского здоровья является репродуктивная функция, подразумевающая наличие способности к производству потомства. Нарушения данной составляющей здоровья лиц женского пола приводят к бесплодию, что означает невозможность зачатия ребёнка фертильной парой при систематичной половой жизни. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в России около 8% женщин не могут выносить ребёнка вследствие нарушения репродуктивной функции. 10% из них являются следствием хронических воспалительных заболеваний половых органов. К числу таких заболеваний, которые приводят к невынашиванию (самопроизвольное прерывание беременности в промежутке времени от зачатия до 37 недель) беременности, относится хронический эндометрит (ХЭ). Это клиничко-морфологический синдром, при котором постоянное и прогрессирующее повреждение слизистой оболочки матки инфекционным агентом приводит к возникновению большого количества вторичных морфофункциональных изменений. Данная проблема является актуальной ввиду низкой эффективности лечебно-профилактических мероприятий в данное время, что связано с недостаточным представлением о ключевых аспектах генеза ХЭ. В связи с этим интерес к данной проблеме только возрос за последнее десятилетие и многие ее аспекты изучаются.

**Ключевые слова:** хронический эндометрит, воспаление слизистой оболочки матки, невынашивание беременности, репродуктивная функция, инфекционные агенты

**CHRONIC ENDOMETRITIS AND MISCARRIAGE**

**Kolesnichenko A.A., Petrov Yu.A.**

*Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, e-mail: arinakolesnichenko666@yandex.ru*

One of the most important components of women's health is reproductive function, that is, the ability to reproduce offspring. Violations of this aspect of women's health leads to infertility, which means the inability of a couple in child-bearing age to conceive a child with regular sex life. According to the World Health Organization (WHO), in Russia about 8% of women cannot bear a child due to a violation of reproductive function. 10% of them are the result of chronic inflammatory diseases of the genital organs. Among the diseases that lead to miscarriage (spontaneous abortion in the period from conception to 37 weeks) of pregnancy is chronic endometritis (CE). This is a clinico-morphological syndrome, in which permanent and progressive damage to the uterine mucosa by an infectious agent leads to a large number of secondary morphofunctional changes. This problem is relevant, due to the low effectiveness of treatment and preventive measures at this time, which is associated with an insufficient understanding of the key aspects of the genesis of CE. In this regard, interest in this issue has only increased over the past decade, and many aspects of it are being studied.

**Keywords:** chronic endometritis, inflammation of the mucous membrane of the uterus, miscarriage, reproductive function, infectious agents

Бесплодный брак в нашей стране остается важнейшей социальной проблемой [1]. Одной из причин относительного бесплодия является ХЭ, который не только возможно, но и необходимо профилактировать.

Цель работы: анализ литературы, посвященной современным представлениям о корреляции наличия ХЭ с невынашиванием беременности. Раскрытие роли изменений при ХЭ в нарушении адгезии и имплантации blastocysts.

Триггером ХЭ является инфекционный агент, который может быть как вирусной, так и бактериальной этиологии. Наиболее частой причиной является небрежность по отношению к микробиоценозу влагалища и его изменения вследствие антибиотикотерапии, которая в настоящее время получила широкое применение. Необоснованное

применение данных лекарственных средств увеличило количество воспалительных заболеваний, являющихся результатом перехода условно-патогенной микрофлоры в патогенную, зачастую при наличии сниженного местного иммунитета (в слизистой оболочке В-лимфоциты вырабатывают антитела класса А). К числу факторов, входящих в совокупность иницирующих воспаление слизистой оболочки матки, относится её травмирование, которое может быть как на этапе планирования беременности, например при биопсии эндометрия, так и при проведении искусственного abortирования (прерывание беременности). Помимо вышеперечисленного, ношение внутриматочной спирали также может спровоцировать нарушение архитектоники слизистой оболочки матки [2]: склерозирование стенок сосудов,

образование периваскулярного склероза вокруг спиральных артерий, что приводит к ишемии (недостаточное кровоснабжение) слизистой оболочки матки. В числе факторов, являющихся причиной травматизации эндометрия инвазивные диагностические мероприятия, такие как гистероскопия, диагностические выскабливания, экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), инсеминация [3, 4]. Травмированная поверхность эндометрия является входными воротами для инфекции и благоприятной средой для адгезии (прилипание) и пенетрации (проникновение) микроорганизмов в ткани органа. Причиной эндометрита могут быть как бактериальные инфекции, так и вирусные. Среди бактериальных инфекций выделяют таких возбудителей, как хламидии, микоплазмы, уреаплазмы. В числе вирусных – генитальный герпес, вирус папилломы человека (ВПЧ), вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ). Помимо вышеперечисленных, инфекционными агентами могут быть грибки (кандиды), протозойные (токсоплазма, шистосома). Часто эндометрит возникает на фоне сниженной реактивности организма. Снижение устойчивости организма может быть результатом раннего первого полового акта, нерациональной контрацепции, экстрагенитальной отягощённости, отягощённого гинекологического анамнеза. В этом случае организм не может справиться с выведением патогенного агента при переохлаждениях, при психоэмоциональных нарушениях, стрессе. К факторам риска возникновения эндометрита относят отсутствие барьерной контрацепции во время полового акта, что приводит к инфицированию генитального тракта, иммунную недостаточность, сниженную резистентность (устойчивость к патогенным микроорганизмам) [5–7].

Многие авторы полагают, что данная патология является результатом недолеченного острого эндометрита, вследствие чего происходит персистенция возбудителя во внутреннем слое матки. ХЭ характеризуется волнообразным и прогрессирующим течением. Вследствие продолжительного промежутка времени, в течение которого происходит постоянная активизация иммунокомпетентной системы, в частности Т-лимфоцитов, антигеном происходит исчерпание всех функциональных резервов, результатом чего становится развитие аутоиммунных реакций, вызывающих дополнительные дефекты в ткани. Следствием морфофункциональных изменений являются нарушения циклических биотрансформаций в эндометрии и рецепторного аппарата. Данное заболевание поражает оба слоя слизистой оболочки матки: функциональ-

ный и базальный (камбиальный). Переход к хроническому течению воспалительного заболевания происходит из-за отсутствия завершённости регенерации, то есть пролиферативной фазы воспаления. Таким образом, в тканях эндометрия формируются множественные нарушения тканевого гомеостаза (постоянство внутренней среды). Необходимо отметить тот факт, что само воспаление является защитной реакцией организма, целью которой является элиминация патогенного агента из организма. При хронизации воспаление перестает иметь такую сущность, поскольку вредоносный агент остаётся в организме. Из-за невозможности полностью ликвидировать патоген, анатомофункциональное восстановление ткани не является возможным [8–10].

Выделяют три морфологических формы ХЭ: атрофический, характеризующийся атрофией желёз, фиброзом эндотелия (замещение соединительной тканью), инфильтрацией лимфоидными элементами; кистозный, при котором соединительная ткань сдавливает протоки желёз, их содержимое концентрируется и образует кисты; гипертрофический тип, при котором происходит гиперплазия слизистой оболочки [11].

Существует представление о формировании автономных патогенетических вариантов ХЭ: гиперпластический, гипопластический, смешанный. Если рассматривать конкретно характер иммунных реакций у женщин с эндометритом различного генеза, то можно отметить, что при гипопластическом макротипе данного заболевания преобладают гиперреактивные изменения, которые сопровождаются увеличением частоты инфицирования ассоциациями условно-патогенных бактерий (иммунодефицитное состояние), при гиперпластическом – гиперреактивности, определяющей развитие аутоиммунных процессов. У каждого из самостоятельных патогенетических вариантов ХЭ имеются схожие и различные черты характера и выраженности иммунных сдвигов на системном уровне [12].

Вследствие персистирования патогенного агента в организме больной, происходит повреждение эндотелия сосудов, что приводит к усиленной выработке эндотелинов и тромбоксана, увеличивающих свёртываемость крови, что может привести к тромбозам [13].

В патогенезе ХЭ одну из наиболее важных ролей играет дисбаланс антиоксидантной системы, которая включает в себя следующие ферменты: супероксиддисмутазу, глутатион-редуктазу и пероксидазу. Функцией антиоксидантной системы является

предупреждение образования свободных радикалов, то есть активных форм кислорода, повреждающих белки ДНК и активизирующих систему перекисного окисления липидов. Последняя разрушает мембраны клеток воспалённого органа. Следует отметить то, что при воспалении отмечается снижение количества и активности ферментов антиоксидантной системы. Из разрушенных клеток интенсивно происходит выход ионов натрия, кальция, калия и различных анионов, что приводит к повышению осмотического давления в месте поражения [14].

Говоря о патогенезе ХЭ, необходимо сказать, что в области хронического воспаления возникает венозная гиперемия, что сопровождается снижением интенсивности метаболизма в тканях [15]. Вследствие наличия хронического воспалительного процесса в матке развивается ряд нарушений, которые препятствуют адгезии и имплантации бластоцисты, а также впоследствии развития трофобласта. Патологические микроорганизмы и агенты, являющиеся причиной ХЭ, персистируя, снижают местный иммунитет матки, среди которых особенно значимым является угнетение Т-супрессоров. Поскольку для предупреждения отторжения наполовину чужеродного плода и его имплантации в слизистую оболочку матки необходимо состояние иммунной супрессии в эндометрии. В здоровом организме это осуществляется за счет белка, синтезируемого активированными посредством прогестерона Т-лимфоцитами. Данный иммуноглобулин отвечает за обеспечение цитопротективного характера иммунного ответа и защиту трофобласта. При этом у женщин с воспалительными заболеваниями половых органов превалирует повышение количества и активности Т-киллеров и макрофагов, которые синтезируют провоспалительные цитокины, в числе которых фактор некроза опухолей (ФНО), интерлейкины-1 и интерлейкины-6. Избыточное количество данных веществ приводит к интенсивному синтезу простагландинов Е, являющихся стимулятором сократительной деятельности миометрия. Таким образом, запускается прерывание беременности [2, 8, 16].

При такой патологии, как ХЭ, в функциональном слое внутренней оболочки матки вокруг желёз появляются локальные воспалительные инфильтраты, представленные лимфоцитами, макрофагами, фибробластами, плазмочитами. Т-хелперы синтезируют противовоспалительный цитокин интерлейкин-4, что является показателем активности гуморального иммунитета. Таким образом,

повышается увеличение интенсивности выработки иммуноглобулинов класса А, отвечающих за местный иммунитет, плазмочитами [14, 17]. Иммунологические изменения в эндометрии являются причиной невынашивания беременности. Избыточное образование провоспалительных цитокинов ведёт к активации протромбиназы, что может стать причиной тромбозов, инфарктов трофобласта и его отслойке, что в свою очередь может являться причиной самопроизвольного аборта [16].

При выкидышах, связанных с хроническим эндометритом, наблюдается снижение выраженности металлопротеиназ (ММП) 2 и 9, которые необходимы для инвазии трофобласта в слизистую оболочку матки. ММП локализована в строме клеток ворсин трофобласта в местах контакта с базальной мембраной. ММП 9 высокоактивна в инвазирующем трофобласте. Недостаток ММП может приводить также к отслойке трофобласта или неэффективной инвазии, что может быть одной из причин невынашивания беременности. Помимо этого высок уровень активности тканевых ингибиторов матричных протеиназ [16–18].

Помимо этого, при ХЭ наблюдается выработка антиспермальных антител. При попадании спермиев во влагалище и продвижении в вышележащие органы женской половой системы они сталкиваются с очагом воспаления, где встречаются с макрофагами и уничтожаются. При этом антиген представляющая клетка представляет частицы спермиев Т-хелперам, те, в свою очередь, активируют В-лимфоциты, которые преобразуются в плазматические клетки и начинают продуцировать антиспермальные антитела. Таким образом, организм запоминает мужские половые клетки как чужеродные и уничтожает их при попадании в женский организм [19].

У женщин с ХЭ в совокупности с невынашиванием беременности в анамнезе в случае наступления беременности наблюдается патология в системе мать – плацента – плод, что проявляется гемодинамическим дефектом в сосудистом бассейне малого таза и сосудах матки. Снижаются гемодинамические показатели в связи с увеличением сосудистого сопротивления кровотоку в результате снижения количества капиллярных сетей, что организм пытается компенсировать извилистостью сосудов. Патология в системе мать – плацента – плод может быть результатом неполной инвазии трофобласта в спиральные артерии, которая сопровождается возникновением и развитием дисфункцией эндотелиальных клеток сосудов. Последняя приводит к прогресси-

рующим изменениям в сосудах матки, что является причиной патологического обмена веществ у плода вследствие гипоксии. Вышеизложенные изменения во внутреннем слое матки приводят к её ишемии (к уменьшению кровоснабжения органа или его части) и гипоксии (кислородному голоданию ткани). В то же время фагоциты, активность которых инициируется антигеном, в очаге воспаления являются пусковым фактором перекисного окисления липидов, приводящего к образованию и накоплению активных форм кислорода и перекиси водорода, которые в свою очередь разрушают клеточные мембраны. В итоге все вышеописанные процессы приводят к разрастанию соединительной ткани в строме, сопровождающееся склерозом стенок спиральных артерий. В качестве компенсации происходит образование большого количества капилляров [6, 20, 21].

Одной из составляющих репродуктивной функции женщин являются белки, которых насчитывается около тридцати видов, синтезируемые клетками эндометрия. Наиболее изученными являются гликоделин и  $\alpha$ -2-микроглобулин фертильности (АМГФ), которые продуцируются эпителиальными клетками маточных желёз. Они же являются главными показателями активности этих морфологических единиц. Помимо этого, гликоделин и АМГФ локально подавляют реакцию материнской иммунной системы на эмбрион, являющийся антигеном чужеродным, способствуя сохранению беременности и её развитию. Выявлена корреляция количественных показателей гликоделина с наличием ХЭ, однако очень мало исследований, направленных на изучение выявления взаимосвязи изменения уровня АМГФ с данным патологическим состоянием [22–24].

При восходящем пути инфицирования при острых и хронических формах эндометрита имеется типичная клиническая картина, однако в настоящее время в последние годы чаще всего встречаются стёртые формы данного заболевания с первично хроническим процессом, что усложняет постановку диагноза на основании клинической картины [25, 26]. Вследствие преобладания стёртых форм ХЭ, данное заболевание выявляется уже на этапах планирования беременности или при поиске причин бесплодия. Наиболее распространёнными симптомами является наличие межменструальных кровотечений, болей во время полового акта (диспареуния), серозные или гнойные выделения из половых путей [27–29].

В диагностику обязательно входят следующие моменты : гистологическое исследование

соскоба эндометрия (при данном методе желательно провести иммуногистохимическое определение рецепторной активности эндометрия и его иммунного статуса), УЗИ органов малого таза, гистероскопия [30].

### Заключение

Для планирования беременности при хроническом эндометрите необходимо вначале провести антибактериальную терапию, в ряде случаев при выявлении синехий (соединительнотканых перемычек и полипов) – хирургическое вмешательство (гистерорезектоскопия, выскабливание полости матки). Поскольку проблема, которая была поднята в данной статье, в меньшей степени предупреждается государством каждый врач и пациент должны стремиться к профилактике воспалительных заболеваний посредством эффективного лечения инфекционных заболеваний передающихся половым путём, а так же путём уменьшения количества хирургических абортов, сокращения количества повторных внутриматочных вмешательств, контроля продолжительности использования внутриматочной контрацепции.

### Список литературы

1. Петров Ю.А. Специфика репродуктивного и контрацептивного поведения студентов медицинского университета // Валеология. 2016. № 2. С. 31–34.
2. Петров Ю.А. Клинико-морфологическая характеристика и онкологические аспекты применения внутриматочных контрацептивов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Краснодар, 1984. 18 с.
3. Аржанова О.Н., Кошелёва Н.Г. Этиопатогенез невынашивания беременности. // Оригинальные исследования. 2004. № 1. С. 37–39.
4. Петров Ю.А., Байкулова Т.Ю. Современные представления о проблеме искусственного прерывания беременности (обзор литературы) // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. № 8–5. С. 727–731.
5. Петров Ю.А. Аспекты микробиологической и иммунной диагностики хронического эндометрита // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 4. С. 9.
6. Петров Ю.А. Микробиологические детерминанты хронического эндометрита // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки. 2011. № 6. С. 110–113.
7. Петров Ю.А. Роль микробного фактора в генезе хронического эндометрита // Кубанский научный медицинский вестник. 2016. № 3 (158). С. 113–118.
8. Дубницкая Л.В., Назаренко Т.А. Хронический эндометрит: возможности диагностики и лечения // Consilium Medicum. 2007. № 6. С. 25–28.
9. Плясунова М.П., Хлыбова С.В. Хронический эндометрит как одна из актуальных проблем в современной гинекологии // Вятский медицинский вестник. 2013. № 1. С. 44–53.
10. Радзинский В.Е., Петров Ю.А., Полина М.Л. Хронический эндометрит: современные аспекты // Кубанский научный медицинский вестник. 2017. Т. 24. № 5. С. 69–74.

11. Зароченцева Н.В., Аршакян А.К., Меньшикова Н.С., Титченко Ю.П. Хронический эндометрит: этиология, клиника, диагностика, лечение // Российский вестник акушера-гинеколога. 2013. № 13(5). С. 21–27.
12. Петров Ю.А. Гистероскопическая характеристика эндометрия женщин с ранними репродуктивными потерями // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2011. № 5. С. 243–247.
13. Яковчук Е.К., Сулима А.Н., Рыбалка А.Н., Дига М.А., Аникин С.С., Симачева С.А. Хронический эндометрит: современное состояние проблемы, основные аспекты патогенеза, влияние на репродуктивную функцию // Российский вестник акушера-гинеколога. 2016. Т. 16. № 5. С. 37–41.
14. Шуршалина А.В. Хронический эндометрит как причина нарушений репродуктивной функции // Гинекология. 2012. Т. 14. № 4. С. 16–18.
15. Сидорова И.С., Макаров И.О., Унянян А.Л. Патогенез и патогенетически обоснованная терапия хронического эндометрита // ReproductiveEndocrinology. 2012. № 3. С. 60–63.
16. Каспарова А.Э., Мордовина И.И., Сус Л.А., Коваленко Л.В., Белоцерковцева Л.В. Роль комплексной профилактики фетоплацентарной недостаточности в улучшении исходов беременности высокого риска // Лечащий врач. 2011. № 11. С. 25–30.
17. Петров Ю.А. Оценка адаптационного и иммунного резерва женщин с хроническим эндометритом в зависимости от объёма реабилитационной терапии // Валеология. 2016. № 2. С. 35.
18. Кореновский Ю.В., Синельникова Л.М., Фильчакова О.Н., Шабалина Ю.В., Ершова Е.Г., Фадеева Н.И., Ельчанинова С.А. Матриксные металлопротеиназы и тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ при беременности и родах // Acta Biomedica Scientifica. 2012. № 5–2 (87). С. 146–149.
19. Униговская М.В., Медведев Б.И., Теплова С.Н. Клинико-анамнестическая характеристика пациенток с бесплодием с разными уровнями антиспермальных антител в крови // Человек. Спорт. Медицина. 2010. № 6 (182). С. 116–118.
20. Тирская Ю.И., Рудакова Е.Б., Шакина И.А., Пилипенко М.А., Полторака Е.В., Любавина А.Е., Заводова Н.Б. Современные представления об этиологии и патогенезе синдрома потери плода (обзор литературы) // Уральский медицинский журнал. 2010. № 1. С. 100–106.
21. Балханов Ю.С., Кулинич С.И. Значение гликоделина для прогноза вынашивания беременности // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2008. Т. 83. № 8. С. 49–52.
22. Милованов А.П., Фокина Т.В., Расстригина И.М. Воспалительный фактор в патогенезе неразвивающейся беременности // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2013. Т. 24. № 25 (168). С. 97–99.
23. Унянян А.Л., Коссович Ю.М. Хронический эндометрит: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение. Роль антифиброзирующей терапии // Лечащий врач. 2012. Т. 11. С. 35–40.
24. Рудакова Е.Б., Лихачев А.В., Богданова О.Н., Лузин А.Г. К вопросу диагностики хронического эндометрита // Мать и дитя в Кузбассе. 2006. № 2. С. 11–14.
25. Овчарук Э.А., Хадарцева К.А. Бактериологическая и гистологическая диагностика хронического эндометрита при бесплодии // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. 17. № 1. С. 181–182.
26. Антипов М.С., Засядкина Н.Э., Жаркин Н.А. Прегавидарная подготовка эндометрия при невынашивании беременности (научный обзор) // Вестник РУДН. Серия: Медицина. 2009. № 6. С. 85–90.
27. Казачкова Э.А., Хелашвили И.Г., Казачков Е.Л., Воропаева Е.Е., Мирошниченко Л.Е. Хронический эндометрит: клинико-морфологическая характеристика и особенности рецептивности эндометрия // Уральский медицинский журнал. 2014. Т. 118. № 4. С. 47–52.
28. Овчарук Э.А. Хронический аутоиммунный эндометрит как одна из главных причин нарушения репродуктивной функции (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2013. № 1. С. 1–11.
29. Bodombossou-Djobo M.M., Zheng C., Chen S., Yang D. Neuromuscular electrical stimulation and biofeedback therapy may improve endometrial growth for patients within endometrium during frozen-thawed embryo transfer: a preliminary report. Reprod. Biol. Endocrinol. 2011. V. 9: 122.
30. Gargett C.E., Ye L. Endometrial reconstruction from stem cells. Fertil. and Steril. 2012. V. 98 (1). P. 11–20.