

АКТУАЛЬНЫЕ НЮАНСЫ ПАТОГЕНЕЗА ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА

Петров Ю.А.¹, Алехина А.Г.¹, Блесманович А.Е.¹

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, e-mail: fortis.petrov@gmail.com

Показано, что хронический эндометрит на сегодняшний день по-прежнему остается актуальной проблемой в гинекологической сфере, так как частота встречаемости данного заболевания находится на высоком уровне. Хроническое воспаление в слизистой оболочке матки может приводить к бесплодию, что повышает значимость упомянутой патологии. Установлено, что аборт является одной из причин развития хронического эндометрита. Доказано, что на современном этапе хронический эндометрит может не проявлять себя клинически, также чаще всего возбудителями этого заболевания являются представители условно-патогенной флоры. Патогенез хронического эндометрита до сих пор остается предметом споров ученых. Многие исследователи предполагают, что хроническое воспаление развивается вследствие длительной персистенции инфекционного агента, другие говорят о возможном развитии аутоиммунных процессов, которые способствуют прогрессированию воспаления. При возникновении воспалительных реакций в слизистой оболочке матки нарушаются процессы апоптотической гибели клеток, что в свою очередь может приводить к гиперплазии эндометрия. В статье показано, что при хроническом эндометрите нарушается микроциркуляция, изменяется количественное соотношение клеток иммунной системы на местном уровне, меняется рецептивность эндометрия, наблюдаются локальные изменения в обмене веществ, а также отмечена роль дисбаланса прооксидантной и антиоксидантной систем в развитии воспаления эндометрия.

Ключевые слова: хронический эндометрит, бесплодие, апоптоз, рецептивность эндометрия, антиоксидантная система

CURRENT NUANCES OF PATHOGENESIS OF CHRONIC ENDOMETRITIS

Petrov Yu.A.¹, Alekhina A.G.¹, Blesmanovich A.E.¹

¹FGBOU VO «Rostov State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, e-mail: fortis.petrov@gmail.com

It is shown that chronic endometritis today is still an urgent problem in the gynecological sphere, as the incidence of this disease is at a high level. Chronic inflammation in the mucous membrane of the uterus can lead to infertility, which increases the significance of this pathology. It was found that abortion is one of the causes of chronic endometritis. It is proved that at the present stage, chronic endometritis may not manifest itself clinically, and most often the causative agents of this disease are representatives of opportunistic flora. The pathogenesis of chronic endometritis is still a matter of debate scientists. Many researchers suggest that chronic inflammation develops due to the long-term persistence of the infectious agent, others say about the possible development of autoimmune processes that contribute to the progression of inflammation. In the event of inflammatory reactions in the uterine mucosa, the processes of apoptotic cell death are disrupted, which in turn can lead to endometrial hyperplasia. The article shows that in chronic endometritis microcirculation is disturbed, the quantitative ratio of cells of the immune system at the local level changes, the receptivity of the endometrium changes, local changes in metabolism are observed, and the role of the imbalance of prooxidant and antioxidant systems in the development of inflammation of the endometrium is noted.

Keywords: chronic endometritis, infertility, apoptosis, endometrial receptivity, antioxidant system

Хронический воспалительный процесс в эндометрии на современном этапе является актуальной проблемой в сфере гинекологии. Данный факт связан с высокой распространенностью хронического эндометрита в женской популяции, а также со значимостью данной патологии для жизни женщины. Хроническое воспаление в слизистой оболочке матки является причиной нарушения фертильности у женщин, репродуктивных потерь, возникновения патологического течения менструального цикла, изменения гормонального фона, неудачных попыток вспомогательных репродуктивных технологий [1].

Понятие «хронический эндометрит» подразумевает под собой воспалительный процесс в слизистой оболочке матки, протекающий с нарушением ее морфологии и функционирования. Частота встречаемости данного заболевания колеблется в широких пределах, что связано с определенными трудностями диагностики, латентным течением и скрытой клинической картиной [2]. В России хроническое воспаление слизистой оболочки матки встречается в 0,2–66,3% случаев. Большую часть пациенток с хроническим эндометритом составляют женщины в фертильном периоде (88%).

Заболеваемость данной патологией растет, что связано с факторами риска, которые все чаще встречаются у женщин: раннее вступление в первый половой контакт, инвазивные процедуры на органах репродуктивной системы, дисбиоз влагалища, инфекции мочевыводящих путей, частая смена половых партнеров, предшествующие прерывания беременности.

Аборты на сегодняшний день являются актуальной проблемой как в медицинской, так и в социальной сфере. На 2016 год в России было выполнено 836 611 искусственных прерываний беременности, из данной внушительной цифры 67% – по желанию женщины. Аборты, несмотря на современное развитие медицинских технологий, несут за собой тяжелые последствия, которые отражаются на репродуктивной, центральной нервной системе и вызывают иммунные изменения. Хронический эндометрит является примером одного из таких осложнений. Также аборт может вызвать обострение уже имеющегося воспалительного процесса в органах репродуктивной системы, что наблюдается у половины пациенток.

К 2018 году сформировалась определенная тенденция в течении хронического эндометрита: частое отсутствие каких-либо клинических проявлений и преобладание среди возбудителей представителей факультативной флоры [3]. В качестве подтверждения данного факта можно привести исследование Cicinelli и соавт., которое включало обследование около 400 женщин с подтвержденным хроническим воспалением слизистой оболочки матки: у 58% в качестве возбудителя были обнаружены представители условно-патогенной флоры [4].

Существует литература, в которой говорится о том, что основной причиной возникновения хронического эндометрита является длительная персистенция инфекта в эндометрии. Но другие ученые указывают на то, что в 70% случаев, используя наиболее часто применяемые в клинической практике методы диагностики, не удается выявить возбудителя заболевания [5, 6].

Наиболее актуальной теорией развития хронического эндометрита на современном этапе является аутоиммунная. Данная теория служит предметом споров у врачей акушеров-гинекологов, репродуктологов и иммунологов. Основу данного предположения составляет

длительная стимуляция иммунной системы персистирующим инфекционным агентом [7, 8, 9].

Е.М. Демидова считает, что инициирующим фактором хронического воспаления слизистой оболочки матки является возбудитель, который с течением времени элиминируется из ткани эндометрия, но длительной персистенцией стимулирует иммунную систему. Вследствие всего упомянутого активируется аутоиммунный процесс в эндометрии, который вызывает вторичное повреждение внутренней оболочки матки [10].

Если возбудителем хронического эндометрита в конкретном случае является представитель условно-патогенной флоры, то из-за длительной персистенции в организме женщины они имеют перекрестные антигены с тканевыми антигенами хозяина, что приводит к аутоиммунным процессам в организме [11].

В современной литературе упоминается тот факт, что возбудители хронического эндометрита способны не только вызывать воспаление слизистой оболочки матки, но и вмешиваться в нормальное течение физиологических процессов в организме хозяина, в том числе в программируемую гибель клеток [12-14].

Нарушение апоптоза на фоне протекающего в эндометрии хронического воспалительного процесса занимает ведущее положение в причинах развития гиперплазии внутренней оболочки матки. Отечественными учеными было доказано, что у 77% женщин гиперпластические процессы в эндометрии развивались вследствие инфекционного процесса в слизистой оболочке матки [15]. Исходя из этого исследователями был сделан вывод о том, что воспалительный процесс при хроническом эндометрите поддерживается за счет персистенции возбудителя и нарушения процессов физиологической гибели клеток.

Существуют специфические рецепторы, экспрессия которых определяет готовность клетки к физиологической гибели. На рецепторы оказывают свое влияние внешние стимулы – фактор некроза опухоли альфа, FAS-лиганд. Далее происходит активация особых ферментов – каспаз, а именно инициирующих. На данном этапе гибель клетки обратима. В последующем активируются эффекторные каспазы, начинается стадия деградации. Активацию и ингибирование ферментов апоптоза регулируют специальные белки, называемые адаптерными.

Существуют данные, в которых указано, что хламидийная инфекция нарушает процесс физиологической гибели клетки, активируя антиапоптотические белки. Инфекция, вызванная хламидиями, оказывает двойное влияние на белки, регулирующие апоптоз: активирует антиапоптотические белки Bcl и ингибирует проапоптотические Bcl-2. Вследствие этого снижается активность фермента каспазы-8 в зараженных клетках. Также существуют данные о том, что хламидийная инфекция способна активировать

антиапоптотические белки и другого семейства (IAP) [16].

При хроническом воспалении в эндометрии наблюдаются сосудистые изменения, которые приводят к ишемии. Развиваются склероз сосудистой стенки и склеротические процессы вокруг спиральных артерий. Из-за персистенции инфекции повреждаются эндотелиоциты, изменяются коагуляционные свойства крови, запускается процесс образования тромбов [17, 18].

Также у женщин с хроническим эндометритом уменьшается количество сетей капилляров, вследствие чего меняется конфигурация сосудов – они становятся более извилистыми. Данные изменения повышают сопротивление кровотоку.

У пациенток с хроническим воспалительным процессом в эндометрии наблюдается новообразование сосудов на системном уровне. Происходит это из-за увеличения концентрации в сыворотке крови сосудистого эндотелиального фактора роста и уменьшения уровня растворимого типа рецепторов к нему [19-21].

При хроническом воспалении слизистой оболочки матки количественное и качественное соотношение клеток иммунной системы на местном уровне претерпевает некоторые изменения. В норме эндометрий содержит клетки иммунной системы, что имеет определенное значение для внедрения бластоцисты и формирования плаценты. Лимфоциты (кластер дифференцировки 56) представлены в большем количестве, нежели другие представители иммунокомпетентных клеток. CD 56 клетки меняются в своем количестве в зависимости от фазы менструального цикла. В пролиферативную стадию они составляют около 8% от общего числа всех клеток иммунитета, в фазу секреции их количество увеличивается до половины. Естественные киллеры (NK) обладают цитотоксической активностью, которую во время нормальной беременности снижают молекулы локуса HLA-G, что происходит вследствие повышенной концентрации прогестерона. NK-клетки синтезируют и выделяют интерферон, который необходим для трансформации маточных сосудов во время нормальной беременности. Т-хелперы второго порядка выделяют 3, 4 и 10 интерлейкины, которые выполняют регулируемую функцию.

Имеются данные, в которых говорится о том, что при хроническом воспалении внутренней оболочки матки уменьшается количество прогестероновых рецепторов. По мнению некоторых авторов, вследствие этого снижается количество цитотоксических лимфоцитов, что приводит к уменьшению прогестерониндуцированного блокирующего фактора, а также к возрастанию количества NK. Таким способом индуцируется иммунный ответ, направленный на эмбрион, который осуществляется лимфокинактивированными киллерами. Увеличивается количество цитокинов, усиливающих воспаление, далее происходит активация протромбиназы, что в свою очередь приводит к нарушению

кровообращения в участке, где протекает воспалительный процесс. Также возможно образование тромбов. В совокупности все эти факторы могут приводить к выкидышам или же к развитию в последующем плацентарной недостаточности [22, 23, 24].

Дополнительно нарушение кровоснабжения в ткани с воспалением приводит к гипоксии и, как уже было упомянуто, к нарушениям в структуре сосудов и склеротическим процессам.

В дальнейшем появились данные о том, что количество и восприимчивость рецепторов к женским половым гормонам зависят от дня менструального цикла. К шестому дню экспрессия рецепторов как в строме, так и в железистом компоненте увеличивается, что происходит из-за «пропитывания» эндометрия лейкоцитами. Во второй фазе цикла начиная с 19-го дня, когда в эндометрии наблюдается пролиферация, экспрессия рецепторов к эстрогену остается на прежнем уровне, а экспрессия прогестероновых рецепторов уменьшается. Если в слизистой оболочке матки уже имеются склеротические изменения, то степень выраженности рецепторов к прогестерону резко снижена вне зависимости от фазы менструального цикла.

Ю.А. Петровым в работе 2015 года была представлена классификация хронического эндометрита по типам и было указано, что в зависимости от варианта воспаления в слизистой оболочке матки меняется ее рецепция. Существует тип эндометрита, при котором выраженность рецепторов к эстрогену выше в железах, а экспрессия рецепторов к прогестерону значительно снижена. Такой тип носит название «гиперпластический». При другом, гипопластическом, типе выраженность рецепторов к эстрогену в железистой ткани матки повышена, а в интерстиции, наоборот, снижена. При этом экспрессия рецепторов к прогестерону находится на физиологическом уровне. Во время менструального цикла у здоровой женщины в овуляцию наблюдается максимальная экспрессия рецепторов к эстрогену и прогестерону, а при хроническом воспалении слизистой оболочки матки наибольшая выраженность рецепторов смещается на пролиферативную фазу [25].

В молочных железах эпителиоцитами осуществляется синтез гликоделина (или альфа-2-микроглобулина фертильности). При хроническом эндометрите его продукция уменьшается. Следовательно, уменьшается и оказываемый им эффект. Данный белок является маркером трансформации эндометрия в секреторную фазу, увеличивает выработку интерлейкина-6, который способствует благополучному развитию беременности, а также, самое главное, осуществляет подавление местного иммунного ответа, что защищает эмбрион от агрессивного воздействия материнских иммунокомпетентных клеток. Недостаток упомянутого белка при хроническом воспалении слизистой оболочки матки является одной из причин развития бесплодия [26, 27].

И.А. Алеев в своих работах 2005 года указал на то, что имеется определенная генетическая предрасположенность женщин к хроническому эндометриту, приводящая к нарушению межклеточных взаимодействий. Им было упомянуто, что у большинства больных хроническое воспаление слизистой оболочки матки сопровождается наличием аллеля PLA2, что подтверждает его роль в развитии хронического эндометрита [28].

В последние годы достаточно часто обсуждается роль диспропорции антиоксидантной и противоположной ей систем в развитии хронического эндометрита, а также влияние повреждающего действия свободных радикалов на течение воспалительного процесса в слизистой оболочке матки.

В норме в клетках организма вследствие метаболизма кислорода образуются его активные формы (АФК). Конечные продукты обмена кислорода окисляют липиды, входящие в структуру мембран, нарушают строение ДНК и белковых структур, что оказывает повреждающее действие на клетки.

Антиоксидантная система – защитная система человеческого организма, которая предупреждает окисление липидов, защищая клеточную мембрану от повреждения. В норме кислород, потребляемый митохондриями, преобразуется в свободные радикалы. Как уже было упомянуто, избыточная продукция АФК приводит к повреждающему воздействию на клетки эндометрия. Для предупреждения неблагоприятного воздействия на клеточные структуры начинает работать антиоксидантная система, которая представлена различными ферментами (такими как супероксиддисмутаза, каталаза, глутатион пероксидаза и редуктаза). Супероксиддисмутаза преобразует конечные продукты метаболизма кислорода в пероксид водорода, далее полученное соединение превращается в воду.

В 2015 году появилась литература, в которой было описано достаточно данных, подтверждающих участие прооксидантной системы в апоптозе клеток, опухолевой трансформации, клеточной пролиферации. Активные формы кислорода инициируют пролиферацию, антиоксидантная система производит обратный эффект [29].

Таким образом, А.М. Sharkey и соавт. был сделан вывод о том, что стимуляция антиоксидантной системы является необходимым звеном в комплексном лечении хронического воспаления слизистой оболочки матки, а также играет большую роль в профилактике малигнизации и развитии гиперплазии эндометрия как следствия хронического эндометрита [29].

Воспаление во внутренней оболочке матки сопровождается локальным нарушением обмена веществ. В зоне воспаления наблюдается венозная гиперемия, что сопровождается пониженным содержанием кислорода, вследствие чего снижается активность обменных реакций. Но подобные нарушения развиваются не только из-за дефицита кислорода. В

клетках эндометрия наблюдаются изменения морфологии митохондрий, разобщение процессов аэробного окисления глюкозы и аккумуляирования полученной энергии в виде АТФ. Происходит активация окисления глюкозы, что приводит к накоплению различных кислот, снижению рН в месте воспаления. Также преобладают катаболические процессы, в результате чего начинают преобладать более мелкие молекулы, происходит повышение онкотического и осмотического давления. Метаболический распад затрагивает и соединительную ткань, расположенную периваскулярно, что усиливает нарушение кровоснабжения в очаге воспаления [30].

Таким образом, несмотря на распространенность хронического эндометрита в женской популяции, на сегодняшний день его патогенез остается до конца не изученным. У современных исследователей существуют различные мнения о причинах возникновения данного заболевания, об особенностях его течения, а также о факторах, которые приводят к различным осложнениям. Но хроническое воспалительное заболевание слизистой оболочки матки до сих пор остается острой проблемой вследствие высокой функциональной значимости эндометрия, опасности его поражения, которое может приводить к бесплодию. Нарушение репродуктивной функции значительно влияет на судьбу конкретной женщины, лишая ее радости материнства, и на демографическую ситуацию в стране в целом.

Список литературы

1. Плясунова М.П., Хлыбова С.В. Хронический эндометрит как одна из актуальных проблем в современной гинекологии // Вятский медицинский вестник. 2013. № 1. С.44-53
2. Радзинский В.Е., Петров Ю.А., Полина М.Л. Хронический эндометрит: современные аспекты // Кубанский научный медицинский вестник. 2017. № 24 (5). С.69-74
3. Манухин И.Б., Семенцова Н.А., Митрофанова Ю.Ю., Лившиц Л.Ю. Хронический эндометрит и невынашивание беременности // Медицинский совет. 2018. № 7. С.46-49
4. Cicinelli E. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies. *Fertil Steril*. 2008. vol. 3. no. 89. P. 21-25.
5. Носенко М.А. Патогенетические нюансы хронического эндометрита // Международный журнал экспериментального образования. 2016. №5. С.63-66.
6. Блесманович А.Е., Алехина А.Г., Петров Ю.А. Бесплодие как следствие хронического воспаления слизистой оболочки матки // Международный журнал экспериментального образования. 2017. №4(1). С.18-21.
7. Петров Ю.А. Информативность гистероскопии в диагностике хронического

эндометрита при ранних репродуктивных потерях // *Фундаментальные исследования*. 2012. № 1. С.85-88.

8. Гульмухаммедова Д.Ч., Тотчиев Г.В., Токтар Л.Р., Клычмамедова Г.Б., Чымба А.А. Патогенез, диагностика и лечение хронического эндометрита // *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2011. № 5. С.261-267.

9. Сидорова И.С., Макаров И.О., Унанян А.Л., Власов Р.С., Карпов Д.В. Патогенез и патогенетически обусловленная терапия хронического эндометрита // *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2010. № 3 (4). С.21-24.

10. Демидова Е. М. Роль эндометрия в генезе невынашивания беременности // *Акушерство и гинекология*. 2008. №6. С.11-13.

11. Гомболевская Н.А., Муравьева В.В., Марченко Л.А., Анкирская А.С. Современные возможности этиологической диагностики хронического эндометрита // *Акушерство и гинекология*. 2013. Т.8. № 1. С.40-45.

12. Радзинский В.Е., Петров Ю.А., Полина М.Л. Хронический эндометрит: современный аспект // *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017. № 5 (24). С. 69-74.

13. Шуршалина А.В., Дубницкая Л.В. Иммуномодулирующая терапия в программе реабилитации пациенток с хроническим эндометритом // *Российский Вестник акушера-гинеколога*. 2008. № 1. С.36-38.

14. Шуршалина А.В., Ежова Л.С., Силантьева Е.С. Патогенетические подходы к терапии хронического эндометрита // *Акушерство и гинекология*. 2009. №6. С.54-56.

15. Петров Ю.А. Аспекты микробиологической и иммунной диагностики хронического эндометрита // *Современные проблемы науки и образования*. 2016. № 4. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24811> (дата обращения: 10.10.2018).

16. Корсак В.С., Забелкина О.В. Исследование эндометрия у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием на этапе подготовки к ЭКО // *Проблемы репродукции*. 2005. №2. С.39-42.

17. Сидорова И.С., Станоевич И.В., Кудрина Е.А., Фен И. Клинико-морфологические особенности сочетанных гиперпластических заболеваний матки // *Журнал «Врач»*. 2010. №8. С.39-42.

18. Петров Ю.А. Роль иммунных нарушений в генезе хронического эндометрита // *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2011. № 6. С.282-289

19. Петров Ю.А. Роль микробного фактора в генезе хронического эндометрита // *Кубанский научный медицинский вестник*. 2016. № 3. С.113-118.

20. Дубницкая Л.В., Назаренко Т.А. Хронический эндометрит: возможности диагностики

и лечения // Репродуктивное здоровье женщины. 2007. № 6. (9). С.7-10.

21. Демидова Е.М. Роль эндометрия в генезе невынашивания // Акушерство и гинекология. 2005. № 6. С.11-13.

22. Радзинский В.Е., Петров Ю.А., Калинина Е.А., Широкова Д.В., Полина М.Л. Патогенетические особенности макротипов хронического эндометрита // Казанский медицинский журнал. 2017. № 1 (98). С.27-34.

23. Петров Ю.А. Микробиологические детерминанты хронического эндометрита // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки. 2011. № 6 (166). С.110-113.

24. Демидов В.Н., Демидов В.С., Марченко Л.А. Эхографические критерии хронического эндометрита // Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии и перинатологии. 2010. № 4. С.21-27.

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

26. Петров Ю.А. Эффективность сонографической диагностики хронического эндометрита // Вестник Российского университета дружбы народов. 2011. №5. С.248-253.

27. Eckert L.O., Hawes S.E. Endometritis: The clinical-pathologic syndrome. Am. J. Obstet. Gynecol., 2008. vol.4. no.186, P.690-695.

28. Алеев И.А., Салимова Л.Я., Ордыанц И.М. Диагностическое и прогностическое значение определения иммунореактивности организма у женщин с хроническим эндометритом // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2005. № 4. С.136-141.

29. Sharkey A.M., Smith S.K. The endometrium as a cause of implantation failure. Best Practice and Research Clinical Obstetrics Gynecology. 2015. vol.2. no.17. P.289-307.

30. Wallet F., Lunel A., Cassar E. An unusual endometritis. J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. 2011. vol. 40. no.2. P.166-168.