

**ЗНАЧЕНИЕ МАРКЕРОВ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОМЕТРИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА У ЖЕНЩИН С РЕПРОДУКТИВНЫМИ ПОТЕРЯМИ**Асият Эседовна Эседова <sup>1</sup>, Муминат Абдусаламовна Идрисова <sup>2</sup>,  
Аминат Магомедгаджиевна Гаджиева <sup>3</sup><sup>1-3</sup> ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
Махачкала, Россия<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-9311-1791><sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3251-5418><sup>3</sup> [amina.gadzhieva1989@mail.ru](mailto:amina.gadzhieva1989@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-1693-5033>**Аннотация**

**Введение.** Представлен обзор литературы, рассматривающий проблему репродуктивного здоровья на фоне хронического эндометрита. По данным литературы, в этиологии и патогенезе бесплодия и привычного невынашивания беременности основной причиной служит «маточный фактор» (24-62%). Хроническое воспаление в слизистой оболочке матки может приводить к бесплодию, что повышает значимость упомянутой патологии. Доказано, что чаще всего возбудителями этого заболевания являются представители условно-патогенной микрофлоры. Хронический эндометрит — это до конца неизученная патология, связанная с неблагоприятными репродуктивными исходами, такими как неудачная имплантация и повторный выкидыш. Большинство ученых предполагают, что воспаление развивается на фоне длительной персистенции инфекционного агента. По мнению других ученых, причиной возникновения и развития хронического эндометрита является аутоиммунный процесс, способствующий прогрессированию воспаления. В статье описаны механизмы нарушения рецептивности, микроциркуляции эндометрия и изменения соотношения клеток иммунной системы. В данной статье мы ставим своей целью дать обзор диагностики, этиологии, патофизиологии и лечения хронического эндометрита, его влияния на рецептивность эндометрия и его связи с репродуктивной дисфункцией. **Цель исследования** — выделить основные обсуждаемые аспекты ведения пациенток с хроническим эндометритом, определить перспективные методы диагностики. **Материалы и методы.** Анализ и систематизация данных произведены на основе научных публикаций в общей базе данных «КиберЛенинка» и PubMed. **Результаты и обсуждения.** В статье рассматриваются методы лабораторной, ультразвуковой и инструментальной диагностики, применяемые в России и за рубежом. Золотым стандартом диагностики является гистологическое исследование материала ткани эндометрия на седьмой-десятый дни менструального цикла. В статье описаны механизмы нарушения рецептивности, микроциркуляции эндометрия и изменения соотношения клеток иммунной системы. **Заключение.** Хронический эндометрит остается важной проблемой в современном обществе, так как имеет социальное значение: частота репродуктивных потерь находится на высоком уровне. Существует необходимость дальнейшего изучения особенностей этиологии и патогенеза хронического эндометрита с целью улучшения представления течения воспалительного процесса и усовершенствования методов терапии и профилактики данного заболевания для реализации репродуктивной функции.

**Ключевые слова:** хронический эндометрит, бесплодие, привычное невынашивание беременности

**Для цитирования:** Эседова, А. Э. Значение маркеров дисфункции эндометрия в патогенезе хронического эндометрита у женщин с репродуктивными потерями / А. Э. Эседова, М. А. Идрисова, А. М. Гаджиева // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 5. – С. 82-89. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-5-82-89>.

@ Эседова А.Э., Идрисова М.А., Гаджиева А.М., 2021

**SIGNIFICANCE OF ENDOMETRIAL DYSFUNCTION MARKERS IN THE PATHOGENESIS OF CHRONIC ENDOMETRITIS IN WOMEN WITH REPRODUCTIVE LOSSES**Asijat E. Esedova <sup>1</sup>, Muminat A. Idrisova <sup>2</sup>, Aminat M. Gadzhieva <sup>3</sup><sup>1-3</sup> Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-9311-1791><sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3251-5418><sup>3</sup> [amina.gadzhieva1989@mail.ru](mailto:amina.gadzhieva1989@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-1693-5033>**Abstract**

**Introduction.** A review of the literature considering the problem of reproductive health against the background of chronic endometritis is presented. According to the literature, in the etiology and pathogenesis of infertility and habitual miscarriage, the main cause is the «uterine factor» (24-62%). Chronic inflammation in the uterine mucosa can lead to infertility, which increases the significance of this pathology. It is proved that most often the causative agents of this disease are representatives of conditionally pathogenic microflora. Chronic endometritis is an unexplored pathology associated with unfavorable reproductive outcomes, such as unsuccessful implantation and repeated miscarriage. Most scientists assume that inflammation develops against the background of a long-term persistence of an infectious agent. According to other scientists, the cause of the occurrence and development of chronic endometritis is an autoimmune process that contributes to the progression of inflammation. The article describes the mechanisms of impaired receptivity, endometrial microcirculation and changes in the ratio of cells of the immune system. In this article, we aim to give an overview of the diagnosis, etiology, pathophysiology and treatment of chronic endometritis, its effect on endometrial receptivity and its relationship with reproductive dysfunction. **The aim of the study** is to identify the main discussed aspects of the management of patients with chronic endometritis, to determine promising diagnostic methods. **Materials and methods.** The analysis and systematization of the data were carried out on the basis of scientific publications in the common database of Cyberleninka and PubMed. **Results and Discussions.** The article discusses the methods of laboratory, ultrasound and instrumental diagnostics used in Russia and abroad. The «gold standard» of diagnostics is a histological examination of the endometrial tissue material on the 7th-10th day of the menstrual cycle. The article describes the mechanisms of impaired receptivity, endometrial microcirculation and changes in the ratio of cells of the immune system. **Conclusion.** Chronic endometritis remains an important problem in modern society, as it has a social significance: the frequency of reproductive losses is at a high level. There is a need to further study the features of the etiology and pathogenesis of chronic endometritis in order to improve the presentation of the course of the inflammatory process and improve the methods of therapy and prevention of this disease for the realization of reproductive function.

**Keywords:** chronic endometritis, infertility, habitual miscarriage.**For citation:**Esedova, A. E. Significance of endometrial dysfunction markers in the pathogenesis of chronic endometritis in women with reproductive losses / A. E. Esedova, M. A. Idrisova, A. M. Gadzhieva // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (5). – P. 82-89. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-5-82-89>.**ВВЕДЕНИЕ**

Согласно Европейскому обществу репродукции и эмбриологии человека (ESHRE), привычная потеря беременности (RPL) обозначается в виде потери 2-х или более беременностей, даже непоследовательных, происходящих до 20 недель беременности, что согласуется с определением Американской ассоциации репродуктивной медицины (ASRM) [50]. На сегодняшний день улучшение демографической ситуации населения и есть основной вектор политики государства (Итоговая коллегия Министерства здравоохранения РФ, 2018 г.).

Как известно, нарушение репродукции имеет ряд своих причин, среди которых маточный составляет от 20% до 60% [1]. Причем, связано это в первую очередь с ростом количества воспалительных заболеваний половых органов, а именно, хронических форм. В частности, хотелось бы выделить хронический эндометрит (ХЭ), частота которого превышает более чем в два раза распро-

страненность других заболеваний органов малого таза [2]. ХЭ как самостоятельная нозологическая единица выделена впервые в Международной статистической классификации болезней еще в 1975 году, а по итогам XVIII Всемирного конгресса акушеров-гинекологов решено, что диагноз ХЭ следует устанавливать абсолютно всем женщинам, в анамнезе имеющих неразвивающуюся беременность, без дополнительного обследования.

**Цель исследования** — выделить основные обсуждаемые аспекты ведения пациенток с хроническим эндометритом, определить перспективные методы диагностики у пациенток, относящихся к группе риска по репродуктивным потерям.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Анализ и систематизация данных произведены на основе научных публикаций в общей базе данных «Киберленинка» и PubMed за период 2008-2020 гг. В процессе поиска использовались ключевые слова: хронический эндометрит,

бесплодие, привычное невынашивание беременности. В представленный обзор были включены публикации по выявлению маркеров у пациенток репродуктивного возраста с привычной потерей плода на фоне хронического воспаления эндометрия. Не включены статьи по данному заболеванию у пациенток, не перенесших самопроизвольный выкидыш и неразвивающуюся беременность в анамнезе.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Важно, что максимальная частота ХЭ проявляется на возраст женщин от 25 до 35 лет — наиболее важный возрастной промежуток в осуществлении репродуктивной функции. Научный интерес к ХЭ возрастает с каждым годом, так как приводит к нарушению менструального цикла и имплантационной способности и, как следствие, к бесплодию, привычному невынашиванию беременности, провальных попыток ЭКО. Учитывая данные осложнения, распространенность ХЭ составляет более 70-80%, что делает эту проблему действительно социально значимой [5, 6, 7].

Эндометрий является уникальной тканью, подвергающейся ежемесячным циклическим изменениям, приводящим к менструации, пролиферации, секреции и децидуализации под влиянием стероидов яичников. Эндометрий содержит большое разнообразие иммунокомпетентных клеток, естественных киллеров (НК), макрофагов, Т-клеток и нейтрофилов, состав и плотность которых периодически колеблется [8].

ХЭ является клинико-морфологическим заболеванием с рядом морфофункциональных изменений эндометрия воспалительного характера, который приводит к нарушению его циклической нормальной трансформации, рецептивности эндометриальной ткани и развитию бесплодия, отличается длительным и малосимптомным течением и требует тщательной диагностики и лечения у женщин с патологией репродуктивной функции [3, 4]. ХЭ — это локализованное воспаление слизистой оболочки эндометрия с наличием отека, повышенной плотностью стромальных клеток, созреванием между эпителиоцитами и фибробластами стромы, а также наличием плазмноклеточно-инфильтрата в строме [10]. Эти изменения на уровне микроокружения эндометрия могут влиять на восприимчивость эндометрия [11].

На сегодняшний день имеется множество исследований, доказывающих, что факторами риска возникновения ХЭ являются воспалительные заболевания органов малого таза, инвазивные вмешательства в полость матки (раздельно-диагностические выскабливания полости матки после аборт, выкидышей и неразвивающихся беременностей и др., аспирационная биопсия ткани эндометрия, введение внутриматочной спирали, гистеросальпингография, гистероскопия и т. д.), инфекционные процессы органов малого таза как специфические, так и неспецифические (сальпингиты, оофориты, сальпингооофориты и т. д.), наличие инородных тел, подслизистых миом, полиповидных образований, участки задержанных продуктов зачатия, неполного аборта, оперативные вмешательства на органах малого таза, такие как кесарево сечение, субмукозная миомэктомия и др. [8, 9].

Однако стоит отметить, что существенная роль принадлежит все же микробному элементу, вызывающему ХЭ. Микробиотопы эндометрия ха-

рактеризуются преобладанием микробных ассоциаций, что существенно снижает в свою очередь эффективность проводимой терапии [10, 11, 12].

Наиболее частыми инфекционными агентами являются обычные бактерии, часто встречающиеся в мочеполовой области. Повреждающие агенты непрерывно персистируют в полости матки, вызывая повреждения, что способствует формированию патологического ответа на беременность, а именно приводят к нарушениям процессов имплантации плодного яйца, плацентации, инвазии и формирования хориона, что в последующем формирует бесплодие и невынашивание беременности [13, 14, 15].

Эндометриопатия, которая имеет место при хроническом воспалительном процессе, может быть вызвана большим количеством инфекционных ассоциаций, но чаще всего этиология ХЭ остается неизвестной, так как характеризуется отсутствием специфической микрофлоры (в такой ситуации используют термин «неспецифический ХЭ») и, соответственно, применяется эмпирическая антибактериальная терапия [16, 17]. В свою очередь специфический ХЭ бывает бактериальный, хламидийный, вирусный, микоплазменный, протозойный, грибковый, паразитарный и саркоидоз. По данным отечественных ученых, по клинике бессимптомный воспалительный процесс в эндометрии сопровождается ассоциацией облигатно-анаэробных микроорганизмов, условно-патогенной флоры и вирусов [18].

Исследования Л.А. Сеидовой, С.Г. Перминовой, Т.А. Демура наглядно продемонстрировали, что ряд инфекций, найденных методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) при диагностике материала из цервикального канала и полости матки у пациенток, страдающих ХЭ, распределялся следующим образом: уреоплазма — до 40%, генитальный герпес — до 35%, цитомегаловирус (ЦМВ) — до 19%, хламидии — до 15%, микоплазма — до 12% [19]. Данные научно-исследовательской работы профессора Н.В. Зароченцевой, А.К. Аршакян показали, что генитальный герпес выделен у почти 70% пациенток, вирус папилломы человека — до 55%, цитомегаловирус — до 40%, вирус Эпштейна-Барра — около 20%, кандиды — до 60%, хламидии — до 4%, бактериальный вагиноз — до 40%, уреоплазма — до 16%, микоплазма — до 25% [20]. В свою очередь ученый Е. Cicinelli и соавт. выявили возбудителя воспаления лишь у 48 (77%) из 62 пациенток с ХЭ: в 34 случаях из 49 преобладали бактерии (Str. Agalactiae, E. Coli, Ent. Faecalis и др.) — 70,7%, хламидии — в 5 (8,6%) случаях, а микоплазмы и уреоплазмы были выявлены в 14 (29,6%) случаях. Рост условно-патогенной микрофлоры в биоптате эндометрия у пациенток группы контроля не выявлен. ЦМВ выявлен в 2,5% случаев [19].

В некоторых районах мира, в частности в Республике Дагестан, широко распространены микобактерии туберкулеза, являющиеся основной причиной бесплодия (40-75% случаев), вызывая несостоятельность имплантации из-за изменения иммунного ответа на уровне эндометриальной ткани, гормональных изменений и высвобождения антифосфолипидных антител [22].

Сегодня общепризнано, что матка не является стерильной полостью и что присутствие микроорганизмов не равнозначно воспалению [23]. Бессимптомное присутствие бактерий в полости эндометрия в трансцервикальных образцах или

культурах, полученных в образцах после гистерэктомии, было сообщено несколькими исследователями [24, 25]. В последнее время метагеномика, исследуя гипервариабельные области генов рибосомной 16S рРНК, позволяет определить родовой порядок и виды бактерий, что приводит к подтверждению наличия до 12 различных типов бактерий в 95% биопсий эндометрия, выполненных у пациенток, перенесших гистерэктомию по нераковым показаниям [26]. O. Bougie et al. [27] представляют данные, свидетельствующие о том, что эндометрий постоянно подвергается воздействию бактерий из половых путей. Поэтому наличие патологии также определяется взаимодействием инфекционного агента с микроокружением эндометрия [28].

Персистенция микробного агента в виде инфекции в маточной полости приводит к нарушению стадии регенерации, тканевого обмена веществ, и как итог в эндометрии подключаются вторичные повреждения в виде нарушений кровотока ткани эндометрия, что в свою очередь приводит к ишемическим процессам и гипоксии ткани [35]. Затяжное наличие в ткани инфекционного провокатора при хроническом течении воспаления способствует непрерывному антигенному раздражению. Как известно, стерильность эндометрия в норме обеспечивает цервикальная слизь с факторами защиты в цервикальном канале, в связи с периодическим отторжением функционального слоя, эту функцию в полости матки выполняет эндометрий. Однако при ХЭ воспалительные изменения наблюдаются и в базальном слое эндометрия, из-за чего он и утрачивает данную барьерную функцию [21].

Нарушенный процесс стадий десквамации и регенерации функционального слоя эндометрия и изменению микроциркуляции его приводит к нарушению менструаций (гиперполименорреей / гипомеменорреей), перименструальным кровянистым выделениям, дисменорее, диспареунии и болевому синдрому [22]. Как отмечено выше, специфических клинических симптомов ХЭ не имеет, но ключевой симптом заболевания — это перименструальные кровяные выделения, которые отмечают почти все пациентки. Особое внимание хотелось бы обратить и на неспецифические клинические симптомы ХЭ, такие как тазовая боль, аномальное маточное кровотечение, диспареуния, выделения из влагалища, вагинит, рецидивирующей цистит и умеренный желудочно-кишечный дискомфорт [12]. Неспецифическое качество симптомов и важность выполнения биопсии эндометрия для подтверждения диагноза ХЭ затрудняют оценку распространенности этого состояния [47].

К сожалению, на сегодняшний день диагностика ХЭ представляет собой сложную задачу для практикующего гинеколога в связи с отсутствием клинических ключевых симптомов, отсутствием адекватности диагностических процедур. Клинические проявления ХЭ, такие как тазовая боль, выделения из влагалища, диспареуния и аномальные вагинальные кровотечения, неспецифичны и у 25% пациентов ХЭ протекают бессимптомно [37]. Более того, маркеры воспаления периферической крови, такие как С-реактивный белок (СРБ), лейкоцитоз, лептин и ИЛ-6, не предсказывают наличие ХЭ [8], все это приводит к отсутствию или отсроченному началу лечения, необоснованному назначению антибактериальной терапии и формированию антибиотикорезистентности [24].

Следует отметить, что по результату ряда исследований, диагностические мероприятия в отношении выявления ХЭ зависят от анализа таких данных, как анамнез заболевания, симптомы клинические, использование метода ПЦР (из цервикального канала, полости матки), микроскопия мазков из влагалища, шейки матки, уретры, посевов на условно-патогенную флору и иммуногистохимии [25]. С целью диагностики часто применяется пайпель-биопсия эндометрия, данная диагностическая методика нивелирует контакт со средой влагалища [46].

Определенная роль в диагностике ХЭ принадлежит трансвагинальному ультразвуковому исследованию органов малого таза с доплерографией на 5/7 день цикла и 22/25 дни цикла. Еще в 1993 году В.Н. Демидовым были разработаны эхографические критерии, являющиеся главными диагностическими маркерами ХЭ: неровный контур эндометрия и шероховатая линия спротивления эндометрия передней и задней стенок полости матки, наличие в маточной полости пузырей газа, в зоне базального слоя ткани эндометрия — гиперэхогенные включения, спайки / синехии в виде изо- или гиперэхогенного образования в полости матки (известный в литературе синдром Ашермана), в субэндометриальном слое миометрия — диффузно-очаговые и кистозные изменения, также расширение вен в данном слое больше трех миллиметров, а параметрия — больше пяти миллиметров, изменения толщины и повышение эхогенности эндометрия в стадию пролиферации, неравномерное расширение полости матки в пролиферативную фазу за счет нарушения микроциркуляции, атрофия эндометрия при затяжном процессе, неоднородная эхоструктура эндометрия, причем отмечается наличие нескольких из перечисленных диагностических признаков. Важно отметить, что нарушение гемодинамики в артериях матки, а именно увеличение систоло-диастолического отношения является одним из существенных признаков воспалительного процесса в матке [45].

Было проведено достаточное количество исследований, в результате которых определена связь между выраженностью микрососудистых нарушений со степенью истончения М-Эхо, а именно снижение визуализации артериол (базальных и спиральных артерий) и высокой резистентности кровотока при показателях М-эхо менее семи миллиметров в сосудах матки. В ходе разработок альтернативных методов диагностики ХЭ на 5-7-е сутки после овуляции в ожидаемое окно имплантации проводили ультразвуковое исследование с доплерографией. В итоге у пациенток без ХЭ кровотока не был нарушен (78,5%), а у пациенток, страдающих ХЭ, доплерография выявила нарушение кровотока (43,7% случаев), преобладало уменьшение кровотока в базальных артериях в 54,5% [26].

Золотым стандартом диагностики хронического эндометрита является гистероскопическое исследование. Информативность гистероскопии в диагностике хронического эндометрита составляет 96%, а УЗИ — только 75%. Доминированием данного метода является возможность осмотра полости матки и получения соскоба эндометрия для последующей гистологии [20, 21]. Визуализация полости матки помогает определить изменения в полости матки, точно удалить патологические ткани, что играет существенную роль

для пациенток, планирующих беременность. При ХЭ гистероскопическая картина характеризуется неравномерной толщиной ткани эндометрия (31%), полипами (31,5%), неравномерной окраской и гиперемией слизистой оболочки (22,2% и 12,9%), внутриматочными синехиями (5%), также отражается в виде локальной или диффузной гиперемии с центральными расположенными белесоватыми очагами [28]. В случае гипер- и гипопластического вариантов ХЭ с подозрительных участков берется материал с целью исследования морфологии, либо производится выскабливание полости матки [29].

В диагностике ХЭ общепринятым золотым стандартом является гистологическое исследование материала ткани эндометрия на 7-10-ый день менструального цикла, в момент, когда участок отторжения функционального слоя избавился от «некротизированного» эпителия [30]. Морфологическими маркерами ХЭ являются фиброз стромы, плазматические клетки, склероз спиральных артерий, воспалительные инфильтраты в виде «лимфоидных фолликулов», располагающихся в базальном слое и во всех отделах функциональной зоны эндометрия. Однако основным маркером ХЭ является наличие плазматических клеток. У пациенток же с ХЭ аутоиммунного характера при гистероскопии выявляются отсутствие адекватных секреторных преобразований желез слизистой оболочки матки в связи с повреждением рецепторного аппарата гранулоцитов, существенное угнетение тканевых протективных иммунных реакций, скопление лимфоцитов в виде очагов по типу «лимфоидных фолликулов», фиброз стромы и, в последующем, атрофия. Правда их гистологическая идентификация иногда затруднена наличием мононуклеарной клеточной инфильтрации, митоза и пролиферации стромальных клеток, плазматоидным появлением стромальных клеток (фибробластов и мононуклеарных клеток) или децидуальной трансформацией эндометрия в позднюю секреторную фазу [44].

Исследования последних лет позволили получить дополнительные сведения и знания в области морфофункционального состояния имплантационного эндометрия. Иммуногистохимические, молекулярно-генетические, а также гистологические маркеры — гены NOX (NOXA10, NOXA11), интерлейкины-6,11, стероидные гормоны, пиноподии, ростовые факторы — играют существенную роль в установлении полноценного «окна имплантации» [31].

Предполагают, что основные рецепторы для прикрепления бластоцисты располагаются на поверхности эндометриальных пиноподий. Отмечено, что именно в месте образования пиноподий и происходят опознавательные взаимодействия между эмбрионом и эндометрием. По мнению большинства исследователей, наличие пиноподий служит благоприятным прогностическим сигналом рецептивности эндометрия в максимальном отношении [32]. Однако до оценки морфологии ткани эндометрия необходимо удостовериться в отсутствии воспалительного процесса в острой стадии в полости матки и гормональной дисфункции, так как имплантационная способность эндометрия нивелирована, возможно, за счет нарушения рецептивности ткани эндометрия из-за изменения экспрессии генов при воспалительном процессе в стадии хронизации [42].

Во время естественного «нормального» менструального цикла в ткани эндометрия происходит ряд изменений: циклических, морфологических, а также биологических, которые необходимы для формирования рецептивности эндометрия, а рецептивность — это залог процесса имплантации. В свою очередь, как известно, гормонально-зависимой тканью является эндометрий, разделяющийся на слои, — базальный и функциональный. Последний является высокочувствительным и восприимчивым к воздействию таких гормонов, как эстроген, прогестерон и андрогены. И тут на фоне ХЭ происходят изменения в местном иммунитете: локально происходит резкая активация клеточных и гуморальных процессов воспаления, усиливается инфильтрация ткани эндометрия лейкоцитами, повышается титр аутоантител к собственным тканям в результате изменения антигенной структуры клеток. По оценке местного иммунитета было проведено интересное исследование [36], в котором достаточно наглядно продемонстрирована интенсивность воспалительного процесса в ткани эндометрия на фоне ХЭ. Плазматических клеток и макрофагов в эндометрии в два раза превышало, по итогам проведенной работы [38], по отношению к таким же показателям у здоровых пациенток, причем более чем в четыре раза уровни экспрессии в макрофагах превышали показатели в группе контроля. Интересно, что значительно изменилось и клеточное депо при иммунном фенотипировании клеток ткани эндометрия: повысилось общее количество Т-лимфоцитов, увеличилось число моноцитов / макрофагов, а также выявлен рост больших гранулярных лимфоцитов. Превысил более чем в два раза и показатель контроля экспрессии эпидермального фактора роста, стимулирующего пролиферацию клеток эпителия стромы и эндотелиальной стенки сосудов. В итоге по уровню экспрессии рецепторов, изучаемый железистый эпителий ткани эндометрия должен был соответствовать стадии секреции цикла, а по данным гистологии соответствовал пролиферативной стадии [34]. Однако при ХЭ повышена не только стадия пролиферации клеток ткани эндометрия, но и апоптоз (гибель клеток, генетически детерминированная), при этом гармонию между данными процессами поддерживает тканевой обмен веществ, контролируя преобладание одного из них. Развитие при ХЭ патологической пролиферации эндометрия или атрофии ткани эндометрия возможно при нарушении баланса между процессами пролиферации и апоптоза клеток [41].

Внимание репродуктологов направлено к периоду имплантационного окна, связанного непосредственно, как уже описано выше, с состоянием ткани эндометрия, а для характеристики состояния эндометрия в этот период ученый А. Psychoyos предложил впервые использовать такой термин, как «рецептивность» эндометрия [39]. При ХЭ нарушается его рецептивность за счет присутствия в эндометрии патогенных микроорганизмов, что приводит к срыву процессов имплантации и развитию патологических вариантов. По данным многих авторов, необходимым этапом для осуществления имплантации является аппозиция — это основа для синхронного созревания эндометрия и развития эмбриона в присутствии факторов роста, простагландинов, молекул адгезии, компонентов межклеточного вещества. В то же время имплантация представляет собой физиологический процесс с участием медиаторов воспале-

ния: лейкоцитов, цитокинов и других эндометриальных факторов. Все эти клетки и их медиаторы играют существенную роль в регуляции иммунного ответа и роста трофобласта. Затем идет этап адгезии — формирование функциональных связей между мембранами клеток трофобласта и эпителия полости матки в месте внедрения эмбриона [33]. Крайний этап — это инвазия трофобласта между эпителиальными клетками и его прорастание в строму базального уровня, приводящего к децидуальной трансформации клеточного компонента. Наличие ХЭ может изменить восприимчивость эндометрия, создавая неадекватное микроокружение, которое препятствует нормальной имплантации. В частности, последние данные [4, 9] предполагают, что эндометрий одной трети бесплодных пациенток, страдающих ХЭ, экспрессирует высокий уровень рецептора эстрогена и прогестерона. В своем исследовании ученый Е.А. Михнина (2009 г.) и соавт. продемонстрировали снижение чувствительности ткани эндометрия к гормону прогестерона на фоне ХЭ, что может быть возможным механизмом нарушения репродуктивной функции эндометрия, и это нашло свое подтверждение и в ряде других работ [7, 9].

Однозначно акцент многих исследователей был сделан и на ангиогенез — фундаментальный механизм в формировании рецептивности, процесс образования новых кровеносных сосудов, составляющий функциональную подготовку эндометриальной ткани и его готовность к имплантации, ведь именно эндометрий есть основная структура в реализации процесса имплантации, что в свою очередь является сложным процессом взаимообмена между плодным яйцом и клетками ткани эндометрия [48]. По данным ряда зарубежных авторов, у пациенток с ХЭ расстройство рецептивности эндометрия включает повреждение поверхностного эпителия слизистой оболочки матки, резкое снижение экспрессии лейкоингибирующего фактора в четыре раза, что существенно ухудшает рецептивность ткани эндометрия и приводит к провальной имплантации. Нормальный рост сосудистой сети обеспечивает полноценную плацентацию, за счет чего и происходит качественная транспортировка питательных веществ, кислорода к эмбриону, а также защитная функция [49]. Для ХЭ характерное выраженное нарушение взаимодействий между клетками, поражение экстрацеллюлярного матрикса, преобладание именно незрелого коллагена (III тип), существенное усиление апоптоза клеток в поверхностных структурах ткани эндометрия, склероз стромы вокруг сосудов, дисфункция архитектоники сосудистой ткани, нарушение гормональных рецепторов, высокие уровни провоспа-

лительных цитокинов и в итоге ишемия ткани — все это способствует выраженному снижению «рецептивности» ткани эндометрия и приводит к созданию условий, в которых «нормальные» имплантация и плацентация не представляются возможными [43].

Но на сегодняшний день до сих пор отсутствует маркер той самой «рецептивности» эндометрия, чтобы использовать его в практике врача для анализа непосредственно степени поражения ткани эндометрия [40]. В научной же литературе продолжается дальнейшая дискуссия и изучение рецепторного аппарата эндометрия, активное изучение влияния различных патологических процессов в эндометрии на данное его свойство у пациенток с невынашиванием беременности, неразвивающейся беременностью, провальными попытками ЭКО [51].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день остаются актуальными и требуют дальнейшего изучения и совершенствования проблемы диагностики и лечения инфекционно-зависимого ХЭ. С позиции репродуктологии ХЭ представлен клинически значимой единицей, учитывая существенный рост диагноза ХЭ с каждым годом, что приводит к бесплодию, привычному невынашиванию беременности, неудачным попыткам ЭКО, что делает проблему социально значимой.

Гистероскопия в руках экспертов может считаться хорошим инструментом в сочетании с гистологией для диагностики ХЭ. Тем не менее, консенсус в отношении строгих критериев является обязательным для постановки диагноза в сочетании иммуногистохимии с традиционной гистологией. Наконец, будущие исследования должны быть направлены на пересмотр минимального объема биопсии и количества плазматических клеток, необходимых для диагностики.

Метагеномика и лучшее понимание микробиоты репродуктивного тракта позволят исследователям разработать методы лечения, направленные не только на устранение патогенной флоры, но и на создание флоры, благоприятствующей репродуктивному успеху.

Существует реальная необходимость дальнейшего изучения особенностей этиологии и патогенеза ХЭ с целью улучшения представления течения воспалительного процесса и усовершенствования методов терапии и профилактики данного заболевания, улучшая тем самым рецептивность ткани эндометрия, его имплантационную способность и реализацию репродуктивной функции.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Летяева О. И., Зиганшин О. Р., Абрамовских О. С. Терапия рецидивирующих урогенитальных инфекций у женщин репродуктивного возраста // Врач. М., 2016. – № 1. – С.77-81.
2. Казачков Е. Л., Казачкова Э. А., Воропева Е. Е. Морфофункциональная характеристика рецептивности слизистой оболочки полости матки при хроническом эндометрите // Научная медицина. Серия Медицина. Фармация. – 2013. – № 25. – С.127-131.
3. Алборов, Д. К. Дифференцированная этапная медицинская реабилитация женщин с хроническим эндометритом и нарушением репродуктивной функции : дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2018. – 141 с.
4. Волкова, Е. Ю. Прегравидарная подготовка женщин с нарушением репродуктивной функции и «тонким» эндометрием : дис. ... канд. мед. наук. – М., 2014. – 144 с.
5. Кабулова И. В., Гасиева М. А., Хашхожева А. С. Эффективность комплексной реабилитационной терапии после реконструктивно-пластических операций на маточных трубах // Вестник РГМУ : Материалы II Междунар. конф. молодых ученых «Современные вопросы акушерства и гинекологии». – М., 2008. – С. 93–94.
6. Побединский Н. М., Балтуцкая О. И., Омеляненко А. И. Стероидные рецепторы нормального эндометрия // Аку-

- шерство и гинекология. М., 2000. – № 3. – С. 5–8.
7. Кулаков В. И., Серов В. Н., Абакарова П. Р. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии : Руководство для практикующих врачей / Под ред. В. И. Кулакова, В. Н. Серова. – М. : Литтера, 2007. – 994 с.
  8. Гомболевская Н. А., Марченко Л. А. Современные критерии диагностики хронического эндометрита: обзор литературы // Проблемы репродукции. – М., 2012. – Т.18. – № 1. – С.42-46.
  9. Михнина, Е. А. Морфофункциональное состояние эндометрия у женщин с бесплодием и невынашиванием беременности : автореферат диссертации ... доктора медицинских наук. – Санкт-Петербург, 2009. – 31 с.
  10. Петров, Ю. А. Современные аспекты лечения хронического эндометрита // Фундаментальные исследования. – 2011 – № 11 (часть 3). – С. 563–565.
  11. Петров Ю. А., Сидеропулос Н. Х. Эффективность комплексной терапии в лечении женщин с хроническими воспалительными заболеваниями гениталий // Материалы V Международного конгресса по репродуктивной медицине. – М., 2011. – С. 149.
  12. Цаллагова Л. В., Кабулова И. В., Мирзаева Л. М. Использование электротерапии в комплексном лечении трубно-перитонеального бесплодия // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний : Матер. трудов XX, юбилейн. междунар. конгресса / Под ред. Л. В. Адамян. – М., 2007. – С. 311–313.
  13. Бессмертная В. С. Морфологические и иммуногистохимические особенности эндометрия у женщин с первичным и вторичным бесплодием // Архив патологии. – 2008. – № 4. – С. 31–34.
  14. Петров Ю. А. Реализация репродуктивной функции после лечения хронического эндометрита // Материалы VI Международного конгресса по репродуктивной медицине. – М., 2012. – С. 140–141.
  15. Радзинский В. Е., Петров Ю. А., Полина М. Л. Хронический эндометрит в современной перспективе // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т. 93. № 1. – С. 178–181.
  16. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment / Cicinelli E., Malleo M., Tinelli R. et al. // Reproductive Sciences. – 2014. – Vol. 21 (5). – P.640-647.
  17. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy / E. Cicinelli M. Matteo R. Tinelli A. et al. // Human reproduction. – 2015. – Vol. 30. – № 2. – P. 323-330.
  18. Ribet D., Cossart P. How bacterial pathogens colonize their hosts and invade deeper tissues // Microbes Infect. – 2015. – Vol. 17, № 3. – P. 173-183.
  19. Сеидова Л. А., Перминова С. Г., Демура Т. А. Исследование маркеров рецептивности эндометрия в цервикальной слизи как неинвазивный метод оценки имплантационного потенциала // Акушерство и гинекология. – М., 2015. – № 5. – С. 74-79.
  20. Хронический эндометрит: этиология, клиника, диагностика, лечение / Зароченцева Н. В., Аршакян А. К., Меньшикова Н. С., Титченко Ю. П. // Российский вестник акушера-гинеколога. – М., 2013. – № 5. – С.21-27.
  21. Перспективы использования комплексной оценки клиноморфологических данных в диагностике и предгравидарной подготовке пациенток с хроническим эндометритом / Манухин И. Б., Акуленко Л. В., Мачарашвили Т. К., Ибрагимова Э. О. // Лечащий врач. – 2015. – № 5. – С. 72-76.
  22. Kitaya K., Yasuo T. Immunohistochemical and clinicopathological characterization of chronic endometritis // American journal of reproductive immunology. – 2011. – Vol. 66. – № 5. – P. 410-415.
  23. Шуршалина А. В., Демура Т. А. Морфофункциональные перестройки эндометрия в «окно имплантации» // Акушерство и гинекология. М., 2011. – № 7. – С. 9-13.
  24. Кравченко П. Н., Олейник Е. К. Система регуляторных Т-клеток и аутоиммунные процессы // Труды Карельского научного центра Российской академии наук. – 2013. – № 3. – С.18-29.
  25. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis / C. Di Pietro, E. Cicinelli, M. R. Guglielmino et al. // American journal of reproductive immunology. – 2013. – Vol. 69. – № 5. – P. 509-517.
  26. Рудакова Е. Б., Давыдов П. В., Давыдов В. В. Диагностика внутриматочной патологии при подготовке к экстракорпоральному оплодотворению // Лечащий врач. – 2015. – № 1. – С.23-27.
  27. Treatment of Asherman's syndrome in an outpatient hysteroscopy setting / Bougie O., Lortie K., Shenassa H. et al. // J.Minim.Invasive. Gynecol. – 2015. – Vol. 22 (3). – P. 446-450.
  28. Чертовских, М. Н. Значение гистероскопии при подготовке эндометрия для реализации программ вспомогательных репродуктивных технологий // Научно-практический медицинский журнал лечение и профилактика. – 2013. – № 2. – С. 59-64.
  29. Эффективность монотерапевтических методов с применением физических факторов у пациенток с хроническим эндометритом / Гайдарова А. Х., Самарина Е. А., Кульчицкая Д. Б., и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – № 2. – С. 80-83.
  30. Гаджиева, Ф. Р. Морфофункциональные особенности слизистой оболочки матки у женщин с синдромом потери беременности ранних сроков инфекционно-воспалительного генеза // Проблемы репродукции. – М., 2010. – Т.16. – № 5. – С. 85-87.
  31. Бурменская, О. В. Молекулярно-генетические маркеры иммунного ответа при воспалительных заболеваниях органов женской репродуктивной системы : дис. ... док. биолог. Наук. – М., 2014. – 249 с.
  32. Fatemi, H. M., Popovic-Todorovic B. Implantation in assisted reproduction: a look at endometrial receptivity // Reproductive biomedicine. – 2013. – Vol. 27. – № 5. – P. 530-538.
  33. Овчарук, Э. А. Хронический аутоиммунный эндометрит как одна из главных причин нарушения репродуктивной функции // Вестник новых медицинских технологий. – Тула, 2013. – № 1. – С.34-38.
  34. Robbins G. R., Wen H., Ting J. P-Y. Inflammasomes and metabolic disorders: old genes in modern diseases // Mol. Cell. – 2014. Vol. 54. № 2. P. 297-308.
  35. Оценка рецептивности эндометрия у пациенток с безуспешными программами экстракорпорального оплодотворения в анамнезе / Левиашвили М. М., Демура Т. А., Мишиева Н. Г. и др. // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 4. – С. 65-69.
  36. Проблема тонкого эндометрия и возможные пути ее решения / Кузнецова И. В., Землина Н. С., Рашидов Т. Н., Коваленко М. А. // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 1. – С. 15-25.
  37. C. Tortorella, G. Piazzolla, M. Matteo, et al. Interleukin-6, interleukin-1beta, and tumor necrosis factor alpha in menstrual effluents as biomarkers of chronic endometritis // Fertility and sterility. – 2014. – Vol. 101. – № 1. – P. 242-247.
  38. Боярский К. Ю., Гайдуков С. Н., Пальченко Н. А. Современный взгляд на проблему рецептивности и тонкого эндометрия в программах ВРТ (Обзор литературы) // Проблемы Репродукции. – М., 2013. – Т. 19. – № 4. – С.51-59.
  39. Psychoyos, A. Scanning electron microscopy of the surface of the rat uterine epithelium during delayed implantation // Journal of reproduction and fertility. – 1971. – Vol. 26. – № 1. – P. 137-138.
  40. Young, S. L. Oestrogen and progesterone action on endometrium: a translational approach to understanding endometrial receptivity // Reproductive biomedicine. – 2013. – Vol. 27. – № 5. – P. 497-505.

41. Myo-inositol supplementation reduces the amount of gonadotropins and length of ovarian stimulation in women undergoing IVF: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / Laganà A. S., Vitagliano A., Noventa M. et al. // Arch Gynecol Obstet. – 2018; 298(4):675–684.
42. Endometrial scratch injury before intrauterine insemination: is it time to re-evaluate its value? Evidence from a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / Vitagliano A., Noventa M., Saccone G. et al. // Fertil Steril. – 2018; 109(1):84–96.
43. Does endometrial scratching really improve intrauterine insemination outcome? Injury timing can make a huge difference / Vitagliano A., Saccardi C., Noventa M. et al. // J Gynecol Obstet Hum Reprod. – 2018; 47(1):33–34.
44. Ultrasound-guided embryo transfer: summary of the evidence and new perspectives. A systematic review and meta-analysis / Cozzolino M., Vitagliano A., Di Giovanni M. V. et al. // Reprod Biomed Online. – 2018; 36(5):524–542.
45. Chronic endometritis: potential cause of infertility and obstetric and neonatal complications / Kitaya K., Matsubayashi H., Yamaguchi K. et al. // Am J Reprod Immunol. – 2016; 75(1):13–22.
46. Post-ovulatory rise of endometrial CD16(-) natural killer cells: in situ proliferation of residual cells or selective recruitment from circulating peripheral blood? / Kitaya K., Yamaguchi T., Yasuo T. et al. // J Reprod Immunol. – 2007; 76(1-2):45–53.
47. Michels T. C. Chronic endometritis // Am Fam Physician. – 1995; 52(1):217–222.
48. Subclinical pelvic inflammatory disease and infertility / Wiesenfeld H. C., Hillier S. L., Meyin L. A. et al. // Obstet Gynecol. – 2012; 120(1):37–43.
49. Greenwood S. M., Moran J. J. Chronic endometritis: morphologic and clinical observations // Obstet Gynecol. – 1981; 58(2):176–184.
50. Farooki, M. A. Epidemiology and pathology of chronic endometritis // Int Surg. – 1967; 48(6):566–573.
51. Polissen F, Bambirra E. A., Camargos A. F. Detection of chronic endometritis by diagnostic hysteroscopy in asymptomatic infertile patients // Gynecol Obstet Invest. 2003; 55(4):205–210.

**Сведения об авторах**

А. Э. Эседова — доктор медицинских наук, профессор  
М. А. Идрисова — кандидат медицинских наук  
А. М. Гаджиева — аспирант

**Information about the authors**

A. E. Esedova — Doctor of Science (Medicine), Professor  
M. A. Idrisova — MD  
A. M. Gadzhieva — Postgraduate student

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 21.09.2021; одобрена после рецензирования 29.09.2021;  
принята к публикации 08.11.2021.  
The article was submitted 21.09.2021; approved after reviewing 29.09.2021;  
accepted for publication 08.11.2021.