

Возможности преодоления неудач имплантации при бесплодии маточного генеза, обусловленных хроническим эндометритом

К.В. Краснопольская^{1,2}, Л.М. Михалева³, М.Р. Оразов^{✉4}, Е.Д. Долгов⁴

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», Москва, Россия;

²ООО «ПРИОР КЛИНИКА», Москва, Россия;

³ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия;

⁴ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Аннотация

По-прежнему одной из самых контраверсионных проблем современной гинекологии остается хронический эндометрит. Высокая актуальность научных исследований в этой области подтверждается не только широкой распространенностью, но и крайне негативным влиянием данного заболевания на репродуктивный потенциал пациенток. Сложность механизма патогенеза хронического воспалительного процесса эндометрия стимулирует неподдельный интерес мирового гинекологического сообщества к изучению ключевых паттернов нарушения рецепторной, в том числе имплантационной, состоятельности эндометрия и развития повторных репродуктивных неудач. В этой связи важно обобщить накопленные результаты мировых исследований, которые направлены на поиск наиболее оптимальных и эффективных диагностических и терапевтических подходов.

Ключевые слова: хронический эндометрит, неудачи имплантации, антибиотикотерапия, физиотерапия, гиалуронидаза

Для цитирования: Краснопольская К.В., Михалева Л.М., Оразов М.Р., Долгов Е.Д. Возможности преодоления неудач имплантации при бесплодии маточного генеза, обусловленных хроническим эндометритом. Гинекология. 2022;24(5):400–407. DOI: 10.26442/20795696.2022.5.201892

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

Options for overcoming implantation failures in infertility of uterine genesis due to chronic endometritis. A review

Kseniya V. Krasnopolskaya^{1,2}, Liudmila M. Mikhaleva³, Mekan R. Orazov^{✉4}, Evgeny D. Dolgov⁴

¹Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia;

²PRIOR CLINIC, Moscow, Russia;

³Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow, Russia;

⁴People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Abstract

Chronic endometritis remains one of the most controversial issues of modern gynecology. The high relevance of research in this area is confirmed not only by the high prevalence but also by the extremely negative impact of this disease on the reproductive potential of patients. The complexity of the pathogenesis mechanism of the chronic inflammatory process of the endometrium stimulates the genuine interest of the world gynecological community to study the main patterns of endometrial receptor disorder, including implantation status and repeated reproductive failures. In this regard, it is essential to summarize the accumulated results of worldwide research to find the most optimal and effective diagnostic and therapeutic approaches.

Keywords: chronic endometritis, implantation failure, antibiotic therapy, physiotherapeutic treatment, hyaluronidase

For citation: Krasnopolskaya KV, Mikhaleva LM, Orazov MR, Dolgov ED. Options for overcoming implantation failures in infertility of uterine genesis due to chronic endometritis. A review. Gynecology. 2022;24(5):400–407. DOI: 10.26442/20795696.2022.5.201892

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Оразов Мекан Рахимбердыевич** – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Краснопольская Ксения Владиславовна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., рук. отд.-ния вспомогательных репродуктивных технологий ГБУЗ МО МОНИИАГ, мед. рук. ООО «ПРИОР КЛИНИКА». E-mail: guzmoniiag@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1275-9220

Михалева Людмила Михайловна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., засл. деят. науки РФ, дир. Научно-исследовательского института морфологии человека им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского». E-mail: mikhalevalm@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2052-914X

Долгов Евгений Денисович – клин. ординатор каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: 1586dolgde@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6709-5209

✉ **Mekan R. Orazov** – D. Sci. (Med.), Prof., People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Kseniya V. Krasnopolskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, PRIOR CLINIC. E-mail: guzmoniiag@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1275-9220

Liudmila M. Mikhaleva – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Petrovsky National Research Center of Surgery. E-mail: mikhalevam@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2052-914X

Evgeny D. Dolgov – Clinical Resident, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: 1586dolgde@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6709-5209

Болезнь-загадка или хорошо известный «недруг»?

Бесплодие является одной из самых актуальных, важных и наиболее обсуждаемых проблем в области акушерства и гинекологии среди врачей разных стран мира. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения бесплодие – это отсутствие возможности иметь детей у пары, ведущей регулярную сексуальную жизнь и не использующей методы контрацепции, в течение 1 года и более [1]. Количество людей, страдающих бесплодием, по всему миру достигает 186 млн человек, что существенно влияет на демографическую ситуацию и в конкретных странах, и в мире в целом [1]. Вместе с тем важно отметить, что причиной бесплодного брака могут служить как мужской, так и женский факторы нарушения фертильности, распространенность которых практически идентична [2].

Одной из наиболее важных причин нарушения фертильности является маточный фактор, связанный со структурными повреждениями органа или с имплантационной несостоятельностью эндометрия. Точная мировая статистика распространенности данного фактора бесплодия крайне размыта, однако представим результаты последних научных исследований. Так, по итогам недавнего систематического обзора С. Sallée и соавт. (2022 г.), включавшего 188 исследований, оказалось, что на распространенность маточного фактора бесплодия пришлось от 2,1 до 16,7% всех причин нарушения фертильности. Кроме того, есть данные намного более ранних исследований (1970-е годы), исходя из которых маточный фактор бесплодия отмечается у 3–5% всего женского населения [3].

В этой связи важно отметить, что ведущей причиной маточного фактора бесплодия, реализуемого за счет имплантационной несостоятельности эндометрия, является хронический эндометрит (ХЭ), который определяется как воспалительное заболевание эндометрия, характеризующееся отеком тканей, повышением стромальной плотности и диссоциативными взаимоотношениями между пролиферативными показателями клеток эпителиального компартмента и фибробластами стромы.

Кроме того, весьма патогномичным критерием ХЭ является инфильтрация плазматическими клетками, отражающими наличие хронического воспалительного процесса [4]. Исходя из этого, важно отметить, что за счет описанных гистологических изменений ХЭ отрицательно влияет на рецепторный профиль эндометрия, что является его главной проблемой и приводит к возникновению репродуктивных неудач, а именно неудач имплантации, и, как следствие, к нарушению фертильности [5].

Данное заболевание по-прежнему вызывает невероятное количество споров и вопросов относительно основных патогенетических паттернов и подходов к верификации. Однако если аспекты патогенеза ХЭ все же приоткрыли для нас завесу тайны, то вопросы диагностики по-прежнему остаются неприступными. Но кроме трудностей поиска диагностических подходов еще большее количество вопросов оставляет выбор оптимальной терапевтической тактики.

Как же распознать ХЭ и какой диагностический алгоритм необходимо использовать? Что скрывает в себе пучина патогенеза данного заболевания? Как найти наиболее оптимальный подход к преодолению репродуктивных неудач, ассоциированных с ХЭ? Вопросов действительно много. Однако во всем разберемся по порядку.

Эпидемиологические аспекты и факторы риска ХЭ

Четко сформулированных данных о мировой статистике верификации ХЭ нет. Однако важно отметить обобщенные

результаты мировых исследований: морфологические признаки ХЭ верифицируются в основе расстройств менструального цикла, таких как аномальные маточные кровотечения (3–10%), пролиферативных заболеваний эндометрия (10–11%) и всех воспалительных заболеваний органов малого таза (72%) [6]. А что же касается эпидемиологических аспектов ХЭ у женщин, имеющих репродуктивные неудачи? К сожалению, здесь также наблюдается отрицательная тенденция.

ХЭ обнаруживают у 40,7–55,7% женщин с идиопатическим бесплодием, у 13,95–57,55% пациенток с повторными неудачами экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и у 42,9–56% женщин с неудачами имплантации [7–10]. Вместе с тем есть и другие данные, которые показывают, что распространенность ХЭ у женщин с бесплодием составляет от 0,2 до 46%, у пациенток с повторными неудачами имплантации – 14%, а частота имплантации в циклах ЭКО после лечения ХЭ существенно ниже (11,5%), чем у женщин без хронического воспаления эндометрия [11].

Исходя из всего сказанного, мы характеризуем ХЭ как заболевание, имеющее сравнительно высокий диапазон распространенности. Кроме того, отрицательное влияние данной нозологии на репродуктивный потенциал и последующие исходы ЭКО у пациенток уже не оставляет никаких сомнений. В этой связи важно разобраться в основных факторах, реализующих процессы персистирующего воспалительного процесса эндометрия, чтобы построить единую концепцию патогенетического каскада заболевания.

Этиопатогенетические паттерны ХЭ

Причины возникновения ХЭ не являются загадкой и обусловлены воздействием на эндометрий патогенной и условно-патогенной микрофлоры. Долгое время считалось, что полость матки является абсолютно обособленной от нижних отделов урогенитального тракта за счет ряда биологических барьеров, включая так называемую цервикальную пробку, что должно обеспечивать ее полную стерильность. Однако данная гипотеза разбилась о скалы доказательной медицины. Так, по результатам множества научных исследований, оказалось, что даже у абсолютно здоровых женщин в полости матки обнаруживается ряд микробиологических представителей, что свидетельствует о неполной состоятельности барьеров и хорошо известной перистальтической активности миометрия, способной создавать отрицательное давление в полости матки, что также способствует миграции инфекта [12].

Важно отметить, что ключевыми и доминирующими представителями эндометриального микробиома являются *ацидофильные лактобактерии*, которые за счет секреции молочной кислоты способствуют поддержанию кислотного рН и ограничению роста условно-патогенной микрофлоры. Протективная роль лактобактерий в отношении ХЭ не оставляет никаких сомнений и подтверждается результатами ряда научных исследований [13–16].

Исходя из этого, важно отметить, что основным триггером запуска воспалительного процесса эндометрия является снижение численности лактобактерий и активация инфекционных агентов в полости матки. Вместе с тем необходимо упомянуть и о спектре микроорганизмов, способных вызвать ХЭ.

Так, наиболее частыми возбудителями являются «классические» условно-патогенные обитатели урогенитальной зоны, среди которых *Streptococcus* (27%), *Escherichia coli* (11%), *Enterococcus faecalis* (14%) и *Ureaplasma urealyticum* (11%). Однако отмечается, что микроорганизмом, ассоциированным с

развитием ХЭ, является *Chlamydia trachomatis*, обнаруживаемая значительно реже (2,7%), чем указанные возбудители [12]. В этой связи невозможно не упомянуть о результатах крайне показательного исследования E. Cicinelli и соавт. (2009 г.), в котором сравнивали микробиом 181 пациентки с верифицированным ХЭ из трех отделов (экзоцервикса, эндоцервикса и полости матки). В эндометриальных образцах 59,7% женщин обнаружены указанные условно-патогенные микроорганизмы, однако процент верификации *U. urealyticum* оказался существенно ниже (11%), а *C. trachomatis* обнаружена только у 2,8% пациенток [17].

В изучаемой когорте проводили сравнение мазков из указанных компартментов урогенитального тракта, результаты которого оказались следующими: уровень соответствия между эндоцервикальными и эндометриальными образцами для условно-патогенных бактерий составил 48,3%; 100% для *C. trachomatis* и 58,3% для *U. urealyticum*. В ходе сравнения образцов с экзоцервикса и эндометрия уровни соответствия составили 50,2% для условно-патогенных бактерий, только 16,7% для *C. trachomatis* и 48,8% для *U. urealyticum* [17]. Результаты исследования наглядно демонстрируют высокую степень диссоциации эндометриального и экстраэндометриального микробиома, что создает ряд вопросов для исследователей о механизмах проникновения микрофлоры, ассоциированной с ХЭ, в полость матки.

Однако если этиологические триггеры ХЭ не создают большого количества вопросов, то патогенетические механизмы различного рода эндометриальных нарушений, начиная с развития аутоиммунного персистирующего воспаления и заканчивая нарушением рецепторного профиля, оставляют ряд недосказанностей. В этой связи необходимо описать ведущие патогенетические паттерны ХЭ, ответственные за развитие неудач имплантации и отрицательных исходов ЭКО у пациенток репродуктивного возраста.

Исходя из сказанного, мы не можем не упомянуть о крайне показательном и крупном систематическом обзоре G. Buzzaccarini и соавт. (2020 г.), в котором авторам удалось соотнести все звенья механизма развития репродуктивных неудач и составить единую концепцию патогенетического каскада ХЭ. Как уже упомянуто, пусковым механизмом реализации хронического воспаления эндометрия является воздействие на него инфекционного агента, содержащего на своей поверхности липополисахарид, который является лигандом к толл-подобному рецептору 4 на поверхности клеток эндометрия. Данный процесс приводит к созданию неадекватной среды за счет секреции ряда паракринных факторов, вызывая рекрутинг клеток иммунной системы из сосудов эндометрия [18]. В этой связи важно упомянуть о ряде механизмов нарушения иммунного гомеостаза, провоцируемых ХЭ.

В основе патогенеза неудач имплантации лежит нарушение децидуализации эндометрия. Так, хронический воспалительный процесс усиливает экспрессию miR-124-3p (микроРНК-124-3p), являющейся специфическим супрессором интерлейкина (ИЛ)-11, который играет ключевую роль в инвазии трофобласта. Кроме того, данный медиатор способствует децидуализации эндометрия за счет потенцирования эффектов прогестерона на процессы ангиогенеза и ремоделирования сосудистой сети эндометрия матери.

Вместе с тем есть данные об усилении экспрессии инсулиноподобного белка, связывающего фактор роста I (IGFBP-1), который отрицательно влияет на инвазию трофобласта, являясь своеобразным демпфером взаимодействия эмбриона и децидуальной ткани [18]. В свою очередь, децидуальная ткань обладает гормон-продуцирующей функцией и спо-

собствует выработке ряда биологически активных веществ, таких как пролактин, кортикотропин-рилизинг-фактор, инсулиноподобный фактор роста, а также IGFBP-1 и ИЛ-15. Пролактин в реализации процессов имплантации ингибирует ИЛ-2 и повышает экспрессию фактора некроза опухоли α , чувствительность стромальных клеток эндометрия к Fas-опосредованному апоптозу и способствует выработке медиаторов, благоприятствующих адекватной имплантации трофобласта. При хроническом воспалительном процессе эндометрия достоверно снижаются основные маркеры децидуализации (пролактин и IGFBP-1), что приводит к развитию репродуктивных неудач [18].

Кроме того, хроническое воспаление подавляет выработку хемокина CCL4, реализующего миграцию NK-клеток и макрофагов, которые стимулируют экспрессию фактора роста эндотелия сосудов, также ответственного за процессы ангиогенеза и ремоделирования спиральных артерий, играющих важную роль в имплантации трофобласта. Снижение экспрессии ряда маркеров васкулогенеза провоцирует целый ряд патологических изменений сосудистой стенки, а именно увеличивает плотность сосудов с пролиферацией эндотелия и отеком, связанным с гиалиновым утолщением сосудистой стенки и окклюзией просвета, а также вызывает тромбозы мелких сосудов [18].

Немаловажным является и влияние хронического воспаления на пролиферативный потенциал клеток эндометрия. Так, ХЭ способствует активации факторов BCL-2 и BAX, снижающих экспрессию гена CASP-8, который реализует ряд проапоптотических эффектов, что свидетельствует о нарушении процессов апоптоза [18].

Важно также отметить, что хронический воспалительный процесс стимулирует экспрессию селектина E в спиральных артериолах эндометрия. Необходимо упомянуть, что данный маркер в здоровой ткани не верифицируется, хоть и играет определенную роль в имплантации, способствуя миграции трофобласта в спиральные артериолы. Авторы отмечают, что нормальный процесс инвазии трофобласта происходит за счет баланса между различными видами селектинов (E, L и P) и существенно нарушается при наличии хронического воспалительного процесса [18].

Немаловажными являются и механизмы, поддерживающие персистенцию воспалительного процесса эндометрия. Так, хроническое воспаление повышает экспрессию CXCL1 (хемокинового лиганда воспаления 1), который стимулирует рекрутинг наивных В-лимфоцитов в железистый эпителий. Кроме того, нарушается баланс в системе провоспалительных (ИЛ-17) и противовоспалительных (ИЛ-10, трансформирующего фактора роста – ТФР – β 1) цитокинов. Так, экспрессия первых неуклонно повышается, а вторых – снижается, что также способствует хронизации воспалительного процесса [18].

Важно отметить, что указанные нарушения молекулярного гомеостаза провоцируют фиброзирующие изменения эндометрия, которые возникают вследствие иммунных нарушений и повышения экспрессии ТФР- β , регулирующего рост и дифференцировку фибробластов и реализующего свой профиброгенный потенциал через сигнальный путь ТФР- β 1/SMAD3, результатом которого является тотальный и субтотальный фиброз [19]. Данные изменения, возможно, являются ключевым паттерном репродуктивных неудач, что впоследствии может определить вектор дальнейшего поиска терапевтических подходов к ХЭ.

Таким образом, концепция патогенетического каскада развития репродуктивных неудач, ассоциированных с ХЭ, включает 3 ключевых паттерна: нарушение иммунного гомеостаза,

дизрегуляцию процессов децидуализации и нарушение имплантации трофобласта. Данное трио представляет ключ к раскрытию «сокровенных тайн» ХЭ, которых, по нашему мнению, осталось немало. Однако уже сейчас мы имеем достаточный информационный пул для понимания ключевых механизмов неудач имплантации у пациенток с данной нозологией. Весьма часто ХЭ проявляет себя как молчаливый враг и не дает никакой клинической симптоматики.

Однако если ХЭ все же дебютирует, то чаще всего клиническая картина является крайне неспецифической, когда женщина сообщает о нарушениях менструального цикла, отмечает хроническую тазовую боль, патологические выделения и ряд других симптомов [6]. Исходя из этого, ХЭ можно охарактеризовать как «заболевание-Зорро» в связи с необходимостью крайне обширных дифференциально-диагностических подходов, не способных «снять маску с мистера-Х» без их сочетания с гистологическим исследованием биоптата эндометрия и методами прямой и непрямой визуализации.

Основные подходы к верификации ХЭ

Ключевую роль в верификации ХЭ играет гистологическое исследование биоптата эндометрия, которое на данный момент является «золотым стандартом» диагностики ХЭ [20]. Вместе с тем до сих пор не установлено четкое количество CD138 позитивных клеток, свидетельствующих о хроническом воспалительном процессе, что нередко внушает определенные сомнения в ходе верификации.

Однако интерес современных исследователей к поиску новых диагностических предикторов ХЭ отнюдь не угасает. Исходя из этого, необходимо упомянуть о результатах недавнего и крайне показательного ретроспективного исследования E. Cicinelli и соавт. (2022 г.), в котором сравнивали точность и надежность иммуногистохимического (ИГХ) анализа, направленного на обнаружение белка MUM-1 (регуляторного фактора интерферона 4) и «классического» мембранного белка плазматических клеток CD138. Так, по результатам исследования, чувствительность и специфичность маркеров MUM-1 и CD138 составили 89,13 и 79,59% против 93,48 и 85,03% соответственно. При этом общий показатель диагностической ценности оказался сходным (площадь под кривой – 0,893 против 0,844 соответственно). Однако ИГХ-анализ на обнаружение MUM-1 позволил выявить большее количество плазматических клеток у пациенток с верифицированным ХЭ, чем исследование на обнаружение CD138 (6,50 против 5,05; $p=0,017$) [21].

Кроме того, в качестве метода диагностики ХЭ можно использовать гистероскопию. Однако если с явными проявлениями ХЭ в виде внутриматочных синехий все предельно ясно, то менее выраженные морфологические изменения представляют трудность для визуальной оценки. В этой связи необходимо упомянуть о результатах работы D. Song и соавт. (2019 г.), в которой сравнивали эффективность гистероскопии и ИГХ биоптатов эндометрия у 1189 пациенток. Основными критериями визуальной диагностики оказались гиперемия эндометрия (у 52,5% пациенток), интерстициальный отек эндометрия (у 8,4%), а также микропилы эндометрия (у 3,4%) [22].

В ходе исследования проведена оценка чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической ценности и диагностической точности гистероскопии как метода диагностики ХЭ. Указанные показатели составили 59,3, 69,7, 42,1, 82,8 и 66,9% соответственно. Точность данного метода – 67%, что свидетельствует о невозможности его использования для монодиагностики либо в

качестве замены гистологического исследования эндометриальных образцов [22].

Исходя из этого, мы предполагаем, что в ближайшем будущем в диагностическом арсенале клинициста окажется как минимум еще один достоверный диагностический маркер ХЭ, который позволит повысить точность и процент верификации хронического воспаления эндометрия, особенно у пациенток с неудачами имплантации в анамнезе. Однако и в этой идеалистичной схеме есть свои контрверсии. Так, многие ученые отмечают отсутствие четко сформулированных показателей численности плазматических клеток, которые бы достоверно подтверждали данный диагноз. В этой связи мы ожидаем выпуска мировых и отечественных клинических рекомендаций с четкими показателями плазматоза, а до этого времени клиницисту следует осуществлять комплексный диагностический подход к верификации ХЭ, основываясь прежде всего на данных ИГХ-исследования биоптата эндометрия и на оценке репродуктивного анамнеза пациентки.

Современные подходы к преодолению репродуктивных неудач, ассоциированных с ХЭ

Однако одним из самых контрверсионных вопросов проблемы ХЭ является поиск наиболее оптимального терапевтического подхода, который бы не только позволил редуцировать ХЭ-ассоциированные клинические проявления, но и способствовал профилактике неудач имплантации и отрицательных результатов ЭКО. На данный момент мы не имеем четко сформулированных гайдлайнов, определяющих и регламентирующих тактику ведения пациенток с данной нозологией. В этой связи важно упомянуть о наиболее часто используемых подходах к терапии ХЭ и рассмотреть современные методы лечения данной когорты пациенток.

Физиотерапевтические методы. Так, одним из самых эффективных и недооцененных способов преодоления неудач имплантации у пациенток с ХЭ является физиотерапевтическое лечение. Спектр методик физического воздействия на эндометрий весьма разнообразен: ультразвуковое лечение, внутрисполостная фотодинамическая терапия, импульсная электротерапия, а также электромагнитная терапия.

Одним из наиболее современных и в то же время эффективных методов преодоления повторных неудач имплантации при ХЭ является ультразвуковая кавитация полости матки с низкочастотным ультразвуком. Данная процедура дает ряд позитивных эффектов – бактерицидный, анальгезирующий, противовоспалительный, иммуномодулирующий и гипосенсибилизирующий. Однако ее недостатком является инвазивность, что демонстрирует высокую актуальность персонифицированной тактики выбора наиболее оптимального физиотерапевтического лечения [23].

Еще одним крайне обсуждаемым методом является инфракрасное лазерное ремоделирование, которое, воздействуя на очаг асептического воспаления, стимулирует проангиогенные и пропролиферативные процессы эндометрия, способствующие нормализации процессов имплантации [24].

Важно упомянуть о крайне интересных результатах исследования отечественных коллег, в котором изучалась эффективность электроимпульсного воздействия на эндометрий. Оказалось, что после данной процедуры у пациенток изучаемой когорты существенно улучшились ангиогенные показатели. Кроме того, положительная тенденция отмечена в отношении параметров кровотока (активация капиллярного кровотока и повышение конечной диастолической скорости в маточных артериях). Немаловажным является

влияние данной методики на снижение количества макрофагов, а также экспрессии эпидермального фактора роста и ТФР в эндометрии. Все указанное способствует нормализации рецепторного профиля эндометрия и увеличению его толщины, что налаживает имплантационную состоятельность эндометрия [23].

Контраверсии антибактериальной терапии. Большое количество современных исследований изучает антибактериальную терапию (АБ-терапию) ХЭ. Однако если раньше научные работы, в том числе иностранных коллег, показывали положительный результат влияния АБ-терапии, в том числе на репродуктивные исходы, то сейчас все чаще поднимается вопрос отсутствия достоверного положительного влияния данного метода лечения у пациенток с повторными неудачами имплантации и отрицательными исходами ЭКО в анамнезе.

Pro. Следует отметить, что при доказанном/потенциально значимом инфекции рекомендованы антибактериальные препараты. Важно упомянуть о результатах проспективного рандомизированного исследования D. Song и соавт. (2021 г.), включавшего 132 женщины и оценивавшего эффективность пероральной комбинированной терапии левофлоксацином (500 мг) и тинидазолом (1 тыс. мг) у пациенток с верифицированным ХЭ. Полученные данные сравнивали с контрольной группой, которая не получала АБ-терапии.

Так, выявлено, что частота верификации ХЭ после двухнедельного курса терапии в экспериментальной группе (10,7%) оказалась существенно ниже, чем в группе контроля (87,3%). Кроме того, не выявлено статистически достоверных различий при сравнении частоты наступления беременности и распространенности выкидышей между исследуемыми группами (43,2 и 5,4% в экспериментальной группе и 25,7 и 14,3% в группе контроля соответственно) [25].

Авторы также отмечают, что курс пероральной АБ-терапии широкого спектра действия является эффективным методом лечения ХЭ для более чем 89,8% пациенток [25]. Однако крайне важной ремаркой является отсутствие данных о влиянии АБ-терапии на исходы имплантации, что также оставляет за собой целую череду вопросов о позитивном воздействии данного метода лечения на репродуктивный профиль пациентки.

В качестве еще одного примера успешного использования антибактериальных препаратов следует отметить исследование типа «случай-контроль» E. Cicinelli и соавт. (2021 г.), включавшее 64 женщины с верифицированным ХЭ, которые проходили АБ-терапию. В группу контроля вошли 64 пациентки с аналогичным диагнозом, отказавшиеся от лечения. По результатам, частота излечения после 1-го курса АБ-терапии в экспериментальной группе значительно выше (32,25% против 6%), при этом в отношении суммарного показателя излеченности отмечалась аналогичная тенденция (81,3% против 6%) [26]. Таким образом, в данном исследовании также продемонстрировано положительное влияние АБ-терапии на разрешение хронического воспаления эндометрия, однако, как и в исследовании D. Song и соавт., авторы не полагают данными об эффектах антибактериальных препаратов на репродуктивный потенциал.

В этой связи необходимо упомянуть о результатах недавнего ретроспективного сравнительного исследования C. Gay и соавт. (2021 г.), включившего 44 пациентки, 22 из которых имели верифицированный ХЭ. Женщин разделили на 3 группы: 1-ю составили пациентки без ХЭ, во 2-ю вошли пациентки, проходившие лечение по поводу ХЭ (двухнедельная терапия доксициклином и метронидазолом), а в 3-ю – женщины с нелеченым ХЭ. По результатам исследования отмечено зна-

чительное улучшение показателей рождаемости среди пациенток, получавших лечение от ХЭ, по сравнению с группой без эндометрита (отношение шансов – ОШ 21,4 [1,93–236,70]; $p=0,013$) и группой без лечения ХЭ (ОШ 24,90 [1,64–376,93]; $p=0,020$) [27]. Эти данные демонстрируют положительное влияние АБ-терапии на репродуктивные исходы у пациенток с ХЭ, однако ввиду малого размера выборки не могут достоверно отразить эффективность данного метода лечения в отношении репродуктивного потенциала, именно поэтому рассматривать их стоит с определенной долей скептицизма.

Et contra. Если бы «картина мироздания» ХЭ была настолько ясна и мы бы имели возможность использовать унифицированный подход к лечению пациенток с ХЭ, то дальнейшая научно-исследовательская работа в этой области была бы прекращена. Однако куда же без контраверсий? Важно отметить, что в ходе поиска наиболее оптимального терапевтического подхода к преодолению неудач имплантации, ассоциированных с ХЭ, клиницист нередко сталкивается с так называемым эффектом разбросанных пазлов. Ведь несмотря на обилие научных данных, подтверждающих высокую эффективность АБ-терапии, они остаются достаточно спорными.

Это обусловлено несколькими факторами, одним из которых является антибактериальное действие не только на микроорганизмы, провоцирующие воспалительный процесс, но и на зубиоценоз полости матки. Кроме того, есть достаточный объем научных данных, нередко доказывающих вирусную этиологию ХЭ [28]. Исходя из этого, важно упомянуть о результатах исследований, ставящих под сомнение эффективность использования АБ-терапии при ХЭ.

В этой связи необходимо отметить результаты недавнего метаанализа H. Duan и соавт. (2022 г.), включавшего результаты исследований 7218 пациенток, у которых эмбрион перенесен в полость матки. При этом у 330 женщин отмечался излеченный ХЭ на фоне АБ-терапии, а у 6888 ХЭ не был верифицирован. По результатам исследования оказалось, что частота самопроизвольных абортвов выше в группе женщин с вылеченным ХЭ, чем в группе контроля (11,8% против 9,2%, ОШ 1,49 [1,01–2,19]), при этом коэффициент живорождения в исследуемой группе ниже такового в группе контроля (43,9% против 50,5%, ОШ 0,73 [0,59–0,92]). Однако при сравнении частоты наступления клинической беременности в обеих группах статистических различий не выявлено (56,1% против 60,0%, ОШ 0,83 [0,66–1,03]) [29]. Расценивать результаты указанного исследования можно по-разному, однако ввиду большой выборки полученные данные стоит рассматривать как статистически достоверные.

Вместе с тем мы представляем результаты еще одного контраверсионного метаанализа, проведенного X. Cheng и соавт. (2022 г.). Так, по результатам исследования оказалось, что пациентки с предшествующей АБ-терапией не имели никаких преимуществ перед женщинами без ХЭ в отношении частоты положительных исходов имплантации, продолжающейся беременности/коэффициента живорождения, а также частоты выкидышей, однако частота наступления клинической беременности в группе с ХЭ оказалась выше. Кроме того, у пациенток с персистирующим ХЭ после АБ-терапии все указанные показатели были значительно ниже таковых в группе без ХЭ [30]. Данные результаты демонстрируют практические полное отсутствие позитивного влияния на репродуктивный потенциал, что определяет высокую актуальность поиска новых терапевтических подходов к ХЭ для улучшения отдаленных репродуктивных результатов, включая положительные исходы ЭКО и повышение частоты положительных исходов имплантации.

Роль ферментной терапии. Почему же АБ-терапия имеет такое количество контраверсий, несмотря на ее прямое этиотропное влияние на ведущий триггер развития ХЭ? Безусловно, это связано с особенностями последствий воздействия описанных ранее ведущих патогенетических паттернов ХЭ. Как отмечают авторы многих исследований, хронический воспалительный процесс эндометрия, как и любой другой, сопровождается фиброзными изменениями в гистоархитектонике эндометрия и последующим развитием имплантационных нарушений [31, 32].

В таком случае возникает логичный вопрос «Каким же образом АБ-терапия может повлиять на редукцию возникших фиброзных изменений?». Ответ очевиден – никак. Подобная категоричность связана с типом фармакологического действия данных препаратов, ведь, как указано выше, оно подразумевает редукцию исключительно этиотропного паттерна ХЭ, но никак не патогенетического. В этой связи стоит рассмотреть относительно новый подход к патогенетической терапии неудач имплантации, ассоциированных с ХЭ, который заключается в использовании у данной когорты пациенток ферментной терапии на основе гиалуронидазы.

Так, одним из главных представителей данной фармакологической группы является бовгиалуронидаза азоксимер. Данный препарат обладает рядом патогенетически оправданных эффектов, например оказывает редуктивное влияние на острую фазу воспалительного процесса, снижая экспрессию ключевых провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО- α), имеет способность деполимеризовать новосинтезированный соединительнотканый матрикс, а также поворачивать вспять процессы нефиброгенеза.

При этом важно отметить, что основной мишенью фермента являются гликозаминогликаны, составляющие основу внеклеточного матрикса. Он способствует их деполимеризации и снижению вязкости основного вещества [19]. Однако кроме описания очевидных фармакодинамических плюсов бовгиалуронидазы азоксимера важно представить «доказательное резюме» использования данного препарата у пациенток с неудачами имплантации, ассоциированными с ХЭ.

Важным аспектом ферментной терапии является легитимность согласно действующей инструкции. Так, в инструкции к препарату четко указано, что область его применения распространяется на ХЭ, трубно-перитонеальный фактор бесплодия и лечение внутриматочных синехий.

Позитивные результаты комбинированной терапии ХЭ с бовгиалуронидазой подтверждаются клиническим наблюдением отечественных коллег пациентки с верифицированным ХЭ и неудачами имплантации в анамнезе. В качестве метода преодоления неудач имплантации выбран препарат бовгиалуронидазы азоксимера в виде вагинальных свечей совместно с АБ-терапией с целью редукции процессов нефиброгенеза и разрушения бактериальных пленок эндометрия. После лечения отмечалась полная редукция инфильтрации ткани плазмоцитами (не обнаружен CD138). Авторы отмечают, что после терапии у пациентки наступила спонтанная беременность [33]. Кроме того, по данным В.Е. Балан и соавт. (2014 г.), включение ферментативной терапии препаратом гиалуронидазы в комплекс лечебных мероприятий у женщин с ХЭ приводит к значительному повышению эффективности терапии ввиду выраженного улучшения показателей биодоступности гормональных средств за счет описанных эффектов [34].

Важно упомянуть о весьма показательном исследовании Э.В. Вартачаня и соавт. (2018 г.), включившем 154 пациентки, в котором также изучалась эффективность комплексной терапии ХЭ с бовгиалуронидазой у пациенток с неудачами

имплантации (2 и более неудачные попытки ЭКО в анамнезе). Пациенток изучаемой когорты разделили на 2 группы: в 1-ю вошли 87 женщин с трубно-перитонеальным фактором бесплодия, а во 2-ю – 67 с аденомиозом [35].

Все участницы прошли комплексную терапию, включавшую бовгиалуронидазу, для нормализации морфофункционального состояния эндометрия. Результаты исследования показали, что у пациенток 1-й группы частота ХЭ достоверно выше ($p < 0,05$), восстановление рецепторного профиля эндометрия отмечалось у 93,1% пациенток, нормализация параметров перфузии ткани – у 96,8%, при этом признаки ХЭ полностью редуцировались у 1/2 пациенток, а спонтанная беременность после терапии отмечена у 57,1% [35].

Исходя из всего сказанного, важно отметить, что в ходе выбора наиболее оптимального терапевтического подхода к преодолению неудач имплантации, ассоциированных с ХЭ, необходимо придерживаться прежде всего персонифицированной тактики. А результаты описанных исследований демонстрируют высокую актуальность комплексной терапии ХЭ, включающей физиотерапевтические методики и ферментные препараты.

Заключение

Нам удалось рассмотреть проблему ХЭ с разных сторон. Безусловно, в настоящее время мы имеем определенные позитивные тенденции в поиске новых диагностических и терапевтических подходов к разрешению хронического воспалительного процесса эндометрия, однако, к сожалению, ХЭ не перестает быть болезнью-загадкой, ведь по-прежнему остается немало контраргументов в отношении поиска новых методов лечения данной нозологии.

ХЭ-ассоциированные репродуктивные неудачи остаются одной из самых актуальных проблем современной гинекологии, ведь их эпидемиологический напор со временем не стихает, что демонстрирует необходимость дальнейших научных исследований в этой области.

Кроме того, нам удалось рассмотреть хоть и не новый, но абсолютно патогенетически оправданный метод ферментной терапии ХЭ, который демонстрирует высокую эффективность и положительную тенденцию влияния на репродуктивный потенциал пациенток, что оправдывает его использование в комплексной терапии ХЭ-ассоциированных неудач имплантации у пациенток с маточным фактором бесплодия.

Совершенно точно, ход мысли мирового гинекологического сообщества повернулся в принципиально другую сторону – от следования общепринятым стандартам к рассмотрению конкретных заболеваний с точки зрения версий и контраргументов. И это не может не радовать, ведь, как известно, в споре рождается истина.

Ключевая задача современного клинициста – осуществлять персонифицированную тактику ведения пациенток. И в этой ситуации ХЭ – не исключение, ведь целью нашей работы всегда будет помощь пациенткам в достижении столь загадочного, но одновременно и такого простого женского счастья.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации:

разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. The World Health Organization. Infertility. Available at https://www.who.int/health-topics/infertility#tab=tab_1. Accessed: 07.09.2022.
2. Tamrakar SR, Bastakoti R. Determinants of Infertility in Couples. *J Nepal Health Res Counc.* 2019;17(1):85-9. DOI:10.33314/jnhrc.1827
3. Sallée C, Marguerite F, Marquet P, et al. Uterine Factor Infertility, a Systematic Review. *J Clin Med.* 2022;11(16):4907. DOI:10.3390/jcm11164907
4. Michels TC. Chronic endometritis. *Am Fam Physician.* 1995;52(1):217-22.
5. Kimura F, Takebayashi A, Ishida M, et al. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45(5):951-60. DOI:10.1111/jog.13937
6. Puente E, Alonso L, Laganà AS, et al. Chronic Endometritis: Old Problem, Novel Insights and Future Challenges. *Int J Fertil Steril.* 2020;13(4):250-6. DOI:10.22074/ijfs.2020.5779
7. Vitagliano A, Saccardi C, Litta P, Noventa M. Chronic endometritis: Really so relevant in repeated IVF failure? *Am J Reprod Immunol.* 2017;78(6). DOI:10.1111/aji.12758
8. Johnston-MacAnanny EB, Hartnett J, Engmann LL, et al. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2010;93(2):437-41. DOI:10.1016/j.fertnstert.2008.12.131
9. Vitagliano A, Noventa M, Gizzo S. Autoimmunity, systemic inflammation, and their correlation with repeated implantation failure and recurrent miscarriage: is chronic endometritis the missing piece of the jigsaw? *Am J Reprod Immunol.* 2017;77(1). DOI:10.1111/aji.12597
10. McQueen DB, Bernardi LA, Stephenson MD. Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise. *Fertil Steril.* 2014;101(4):1026-30. DOI:10.1016/j.fertnstert.2013.12.031
11. Chen YQ, Fang RL, Luo YN, Luo CQ. Analysis of the diagnostic value of CD138 for chronic endometritis, the risk factors for the pathogenesis of chronic endometritis and the effect of chronic endometritis on pregnancy: a cohort study. *BMC Womens Health.* 2016;16(1):60. DOI:10.1186/s12905-016-0341-3
12. Аскар Е., Валиев Р.К., Рыбина А.Н., Ауелбекова А.К. Хронический эндометрит – современные представления, принципы ведения. Обзор литературы. *Репродуктивная медицина.* 2020;4(45):16-24 [Askar E, Valiev RK, Rybina AN, Auelbekova AK. Chronic endometritis – modern concepts, principles of maintenance. Literature review. *Reproductive Medicine.* 2020;4(45):16-24 (in Russian)]. DOI:10.37800/RM2020-1-31
13. Liu Y, Ko EY, Wong KK, et al. Endometrial microbiota in infertile women with and without chronic endometritis as diagnosed using a quantitative and reference range-based method. *Fertil Steril.* 2019;112(4):707-17.e1. DOI:10.1016/j.fertnstert.2019.05.015
14. Lozano FM, Bernabeu A, Lledo B, et al. Characterization of the vaginal and endometrial microbiome in patients with chronic endometritis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;263:25-32. DOI:10.1016/j.ejogrb.2021.05.045
15. Tanaka SE, Sakuraba Y, Kitaya K, Ishikawa T. Differential Vaginal Microbiota Profiling in Lactic-Acid-Producing Bacteria between Infertile Women with and without Chronic Endometritis. *Diagnostics.* 2022;12(4):878. DOI:10.3390/diagnostics12040878

16. Lüll K, Saare M, Peters M, et al. Differences in microbial profile of endometrial fluid and tissue samples in women with in vitro fertilization failure are driven by Lactobacillus abundance. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2022;101(2):212-20. DOI:10.1111/aogs.14297
17. Cicinelli E, De Ziegler D, Nicoletti R, et al. Poor reliability of vaginal and endocervical cultures for evaluating microbiology of endometrial cavity in women with chronic endometritis. *Gynecol Obstet Invest.* 2009;68(2):108-15. DOI:10.1159/000223819
18. Buzzaccarini G, Vitagliano A, Andrisani A, et al. Chronic endometritis and altered embryo implantation: a unified pathophysiological theory from a literature systematic review. *J Assist Reprod Genet.* 2020;37(12):2897-911. DOI:10.1007/s10815-020-01955-8
19. Оразов М.Р., Михалева Л.М., Исмаилзаде С.Я., и др. Внутриматочные синехии и хронический эндометрит – есть ли причинно-следственная связь? *Гинекология.* 2022;24(2):144-9 [Orazov MR, Mikhaleva LM, Ismayilzade SY, et al. Intrauterine synechiae and chronic endometritis – is there a causal relationship? *Gynecology.* 2022;24(2):144-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2022.2.201417
20. Huang W, Liu B, He Y, et al. Variation of diagnostic criteria in women with chronic endometritis and its effect on reproductive outcomes: A systematic review and meta-analysis. *J Reprod Immunol.* 2020;140:103146. DOI:10.1016/j.jri.2020.103146
21. Cicinelli E, Haimovich S, De Ziegler D, et al. MUM-1 immunohistochemistry has high accuracy and reliability in the diagnosis of chronic endometritis: a multi-centre comparative study with CD-138 immunostaining. *J Assist Reprod Genet.* 2022;39(1):219-26. DOI:10.1007/s10815-021-02356-1
22. Song D, Li TC, Zhang Y, et al. Correlation between hysteroscopy findings and chronic endometritis. *Fertil Steril.* 2019;111(4):772-9. DOI:10.1016/j.fertnstert.2018.12.007
23. Оразов М.Р., Силантьева Е.С., Орехов Р.Е., и др. Повторные неудачи имплантации: этиология и возможности физиотерапии. *Трудный пациент.* 2020;18(8-9):20-4 [Orazov MR, Silantjeva ES, Orekhov RE, et al. Repeated Implantation Failures: Etiology And Physiotherapy Possibilities. *Difficult Patient.* 2020;18(8-9):20-4 (in Russian)]. DOI:10.24411/2074-1995-2020-10055
24. Зиновьева О.С., Мотовилова Т.М., Качалина Т.С., и др. Влияние сочетанной плацентарной терапии и инфракрасного спектра лазера на гемодинамические нарушения в гипопластичном эндометрии. *Медицинский альманах.* 2018;6(57):94-7 [Zinovieva OS, Motovilova TM, Kachalina TS, et al. Effect of combined placental therapy and infrared laser spectrum on hemodynamic disturbances in hypoplastic endometrium. *Medical Almanac.* 2018;6(57):94-7 (in Russian)]. DOI:10.21145/2499-9954-2018-6-94-97
25. Song D, He Y, Wang Y, et al. Impact of antibiotic therapy on the rate of negative test results for chronic endometritis: a prospective randomized control trial. *Fertil Steril.* 2021;115(6):1549-56. DOI:10.1016/j.fertnstert.2020.12.019
26. Cicinelli E, Resta L, Loizzi V, et al. Antibiotic therapy versus no treatment for chronic endometritis: a case-control study. *Fertil Steril.* 2021;115(6):1541-8. DOI:10.1016/j.fertnstert.2021.01.018
27. Gay C, Hamdaoui N, Pauly V, et al. Impact of antibiotic treatment for chronic endometritis on unexplained recurrent pregnancy loss. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021;50(5):102034. DOI:10.1016/j.jogoh.2020.102034
28. Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Токтар Л.Р., и др. Эффект «разбросанных пазлов»: имплантационные нарушения при хроническом эндометрите. *Гинекология.* 2020;22(6):93-100 [Radzinsky VE, Orazov MR, Toktar LR, et al. The scattered puzzle effect: implantation disorders in chronic endometritis. *Gynecology.* 2020;22(6):93-100 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2020.6.200493
29. Duan H, Li X, Hao Y, et al. Risk of spontaneous abortion after antibiotic therapy for chronic endometritis before in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection stimulation. *Fertil Steril.* 2022;118(2):337-46. DOI:10.1016/j.fertnstert.2022.04.026
30. Cheng X, Huang Z, Xiao Z, Bai Y. Does antibiotic therapy for chronic endometritis improve clinical outcomes of patients with recurrent implantation failure in subsequent IVF cycles? A systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet.* 2022;39(8):1797-813. DOI:10.1007/s10815-022-02558-1
31. Liu L, Yang H, Guo Y, et al. The impact of chronic endometritis on endometrial fibrosis and reproductive prognosis in patients with moderate and severe intrauterine adhesions: a prospective cohort study. *Fertil Steril.* 2019;111(5):1002-10.e2. DOI:10.1016/j.fertnstert.2019.01.006
32. de Ziegler D, Pirtea P, Ayoubi JM. Inflammation and uterine fibrosis: the possible role of chronic endometritis. *Fertil Steril.* 2019;111(5):890-1. DOI:10.1016/j.fertnstert.2019.02.005
33. Тапильская Н.И., Савичева А.М., Шалепо К.В., Копылова А.А. Опыт лечения хронического эндометрита. *Гинекология.* 2020;22(4):68-70 [Tapilskaya NI, Savicheva AM, Shalepo KV, Kopylova A.A. Experience in the treatment of chronic endometritis. *Gynecology.* 2020;22(4):68-70 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2020.4.200312
34. Балан В.Е., Журавель А.С. Возможности применения препаратов, содержащих гиалуроновую кислоту, в гинекологии. *Эффективная фармакотерапия.* 2014;23:50-4 [Balan VYe, Zhuravel AS. Opportunities for using hyaluronic acid-containing drugs in gynecology. *Effektivnaia farmakoterapiia.* 2014;23:50-4 (in Russian)].
35. Вартанян Э.В., Девятова Е.А., Цатурова К.А., Аглымова Д.Р. Роль системной терапии при бесплодии и неудачах реализации репродуктивной функции. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2018;12(1):5-16 [Vartanyan EV, Devyatova EA, Tsaturova KA, Aglyamova DR. Role of combined therapy in the treatment of patients with infertility and reproductive failures. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2018;12(1):5-16 (in Russian)]. DOI:10.17749/2313-7347.2018.12.1.005-015

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.09.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.10.2022



OMNIDOCTOR.RU