

# Хронический эндометрит: состояние изученности проблемы

Ю.Э. Доброхотова<sup>1</sup>, Е.И. Боровкова<sup>✉1</sup>, В.С. Скальная<sup>2</sup>, И.М. Боровков<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница №40» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

✉katyanikitina@mail.ru

## Аннотация

Хронический эндометрит является клинико-морфологическим синдромом, развивающимся в результате самоподдерживающегося патологического процесса, в основе которого лежит нарушение продукции провоспалительных цитокинов, инициированное инфекционным фактором. В статье представлены клиническая и этиологическая классификации эндометрита, патогенез развития с точки зрения вовлеченности иммунокомпетентных клеток, стандарты диагностики и терапии.

**Ключевые слова:** хронический эндометрит, бесплодие, привычное невынашивание беременности, плазматические клетки, иммунокомплексное воспаление.

**Для цитирования:** Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Скальная В.С., Боровков И.М. Хронический эндометрит: состояние изученности проблемы. Гинекология. 2019; 21 (5): 49–52. DOI: 10.26442/20795696.2019.5.190735

Review

## Chronic endometritis: level of prior studies of the problem

Iuliia E. Dobrokhotova<sup>1</sup>, Ekaterina I. Borovkova<sup>✉1</sup>, Viktoriia S. Skal'naia<sup>2</sup>, Ivan M. Borovkov<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>City Clinical Hospital №40, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

✉katyanikitina@mail.ru

## Abstract

Chronic endometritis is a clinical and morphological syndrome resulting from a self-sustaining pathological process, which is based on alterations in production of pro-inflammatory cytokines initiated by an infectious factor. The article presents the clinical and etiological classification of endometritis, the pathogenesis in terms of an involvement of immunocompetent cells, and standards for diagnosis and therapy.

**Key words:** chronic endometritis, infertility, habitual miscarriage, plasma cells, immunocomplex inflammation.

**For citation:** Dobrokhotova Iu.E., Borovkova E.I., Skal'naia V.S., Borovkov I.M. Chronic endometritis: level of prior studies of the problem. Gynecology. 2019; 21 (5): 49–52. DOI: 10.26442/20795696.2019.5.190735

**Х**ронический эндометрит (ХЭ) – это клинико-морфологический синдром, характеризующийся развитием стойких анатомических и функциональных изменений в железистом эпителии матки [1, 2]. Распространенность ХЭ в общей популяции составляет 7–8%, а среди пациенток с бесплодием и привычным невынашиванием беременности – возрастает до 70–78% [1–3].

Эндометрит классифицируется на острый и хронический. Острый процесс всегда связан с проникновением возбудителей инфекции (специфический) или происходит в ответ на проведение инвазивных гинекологических процедур [4]. ХЭ чаще развивается в исходе предшествующего инфекционного процесса (см. таблицу) [5–9].

ХЭ может быть вызван разнообразными инфекционными агентами, однако в большинстве случаев культуральное исследование тканей эндометрия не позволяет их выявить. Диагноз во многом основывается на заключении морфологического исследования. При остром эндометрите в железах эндометрия обнаруживаются микроабсцессы и скопления нейтрофилов, а при ХЭ в строме определяются плазматические клетки [10–14].

Длительная бессимптомная персистенция возбудителей в ткани эндометрия приводит к изменению не только его структуры, но и функции, проявляющейся нарушением пролиферации, циклической трансформации, экспрессии пиноподий и значительными иммунными сдвигами [15, 16]. Как типовой патологический процесс ХЭ является самоподдерживающейся системой, в основе которой лежит нарушение продукции провоспалительных цитокинов в связи с изначальной неадекватной реакцией на инфекционный агент [17, 18].

Защита эндометрия от проникновения и размножения чужеродных микроорганизмов обеспечивается иммунокомпетентными клетками (Т- и В-лимфоциты, макрофаги, маточные NK-клетки), сконцентрированными в его базальном слое [18, 19]. Маточные NK-клетки играют важную роль в реализации I фазы иммунного ответа благодаря продукции цитотоксических цитокинов ( $\gamma$ -интерферон, фактор некроза опухоли  $\alpha$ , гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор) [19]. В ответ на проникновение бактерии или вируса происходит активация дендритных клеток, которые запускают антиген-специфичную реакцию, приводящую к активации цитотоксических Т-клеток, Т-хелперов и плазматических клеток [20]. При отсутствии развития адекватного иммунного ответа возможна хронизация процесса с развитием стойких структурных изменений в ткани и нарушения процессов ангиогенеза [20, 21]. Морфологическими признаками хронического воспаления, обусловленного иммунными реакциями, являются инфильтрация ткани лимфоцитами и наличие очагов фибриноидного некроза [19, 22, 23]. Пораженная ткань утрачивает свои функциональные свойства, что может иметь клинические симптомы [2].

Типичными клиническими проявлениями ХЭ являются тянущие боли внизу живота (50–56%), межменструальные и посткоитальные кровотечения (52–94%), обильные менструации, аменорея и бесплодие (67%). Однако в ряде случаев ХЭ протекает бессимптомно и является случайной находкой [1, 2].

Среди неинвазивных методов диагностики широко используется ультразвуковое исследование (УЗИ). Проведение УЗИ на 5–7-й и 22–25-й дни цикла позволяет выявить

подозрительные симптомы ХЭ: участки повышенной эхогенности в структуре срединного М-эхо, «хвост кометы» от пузырьков газа, гиперэхогенные включения в базальном слое эндометрия, а также формирование внутриматочных синехий. На основании данных УЗИ можно только предположить диагноз, а сформулировать его окончательно возможно после проведения инвазивной диагностики [2, 25–27].

«Золотым стандартом» диагностики ХЭ во всем мире являются морфологическое и иммуногистохимическое исследования. Получить материал можно путем аспирационной биопсии или гистероскопии с разделным диагностическим выскабливанием. Аспирационная биопсия эндометрия проводится в пролиферативную фазу цикла (на 7–10-й день) [9].

При гистероскопии специфичными признаками ХЭ признаны отек, гиперемия, синехии или полипоз слизистой матки (специфичность – 93,4%) [26, 27].

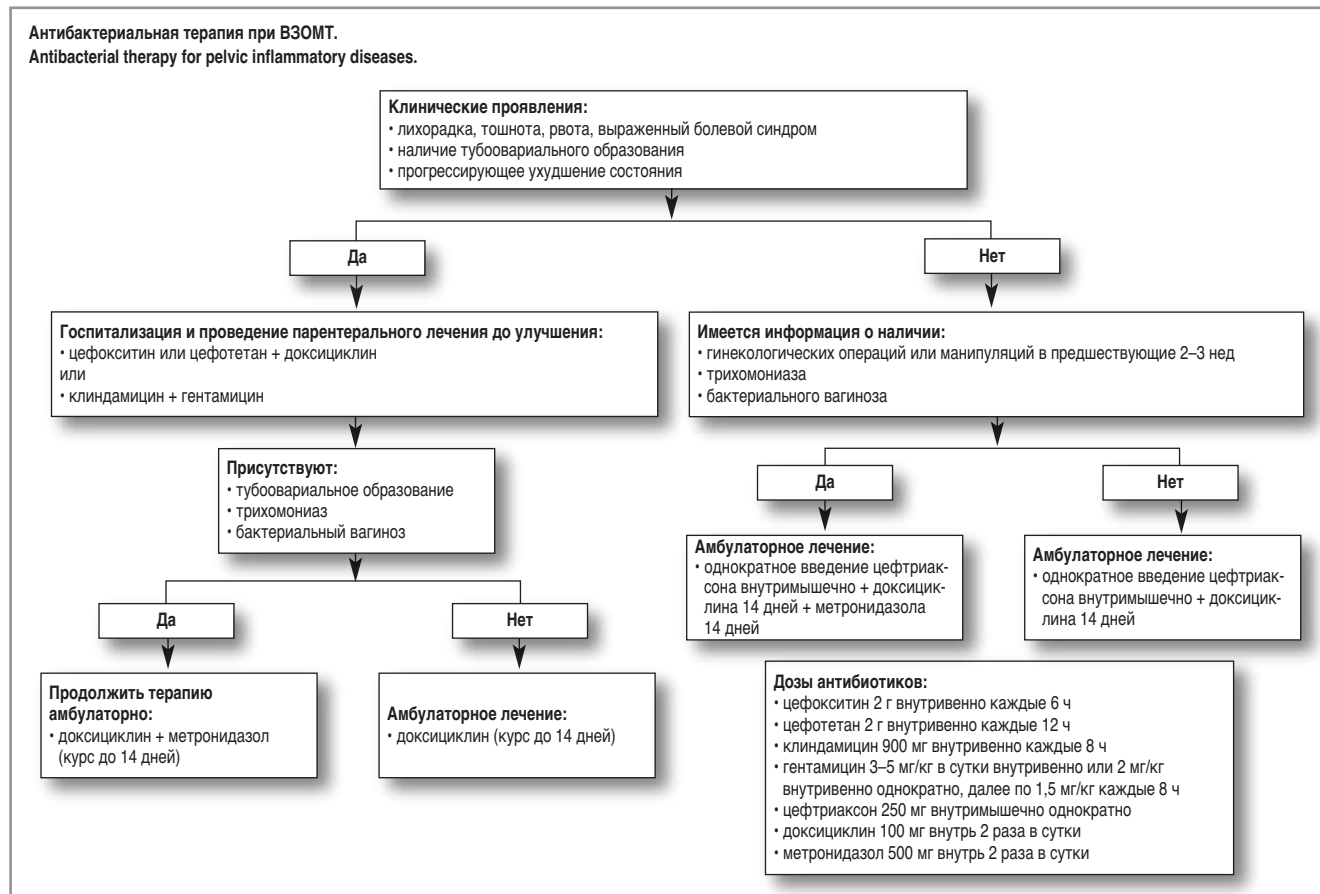
Морфологическими критериями ХЭ считаются обнаружение скопления плазматических клеток, воспалительная лимфоцитарная инфильтрация желез, очаговый фиброз стромы и склеротические изменения спиральных артерий. Иммуногистохимическим подтверждением ХЭ является увеличение экспрессии клетками Ki-67 (маркер клеточной пролиферации) и Syndecan-1 – CD-138 (маркер плазматических клеток) [2, 19, 26, 28].

### Лечение

Назначение адекватной антибиотикотерапии приводит к стойкому улучшению как общего состояния, так и гистологической картины у пациенток с ХЭ [1, 2, 29, 30]. Препаратом первого выбора при ХЭ неизвестной этиологии является доксициклин (100 мг перорально дважды в сутки на протяжении 10–14 дней). Его преимущества определяются широким спектром действия, а также эффективностью в отношении микоплазменной инфекции [31–33]. В случае сохранения жалоб после проведенного курса терапии необходимо выполнить повторное бактериологическое исследование и исключить другие заболевания [34, 35].

Классификация эндометрита Endometritis classification
<b>Острый эндометрит</b>
<i>Неакушерские причины</i>
ВЗОМТ, связанные с инфекциями, передаваемыми половым путем ( <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Treponema pallidum</i> , <i>Mycoplasma hominis</i> , цитомегаловирус, вирус простого герпеса 1–2-го типов, ВИЧ, энтеровирусы, простейшие)
ВЗОМТ, связанные с инвазивными гинекологическими процедурами
<i>Акушерские причины</i>
Послеродовой эндометрит
<b>ХЭ</b>
<i>Неакушерские причины</i>
а) возбудители инфекционных заболеваний • <i>C. trachomatis</i> • <i>Mycobacterium tuberculosis</i> • цитомегаловирус, вирус простого герпеса 1–2-го типов, энтеровирусы • неспецифические возбудители ВЗОМТ
б) чужеродные тела или новообразования • внутриматочная спираль • субмукозная локализация миомы матки
в) лучевая терапия
г) причина не установлена (идиопатический эндометрит)
<i>Акушерские причины</i>
Остатки плацентарной ткани
Примечание. ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза.

Препаратом 2-й линии (при непереносимости доксициклина) является азитромицин (по 500 мг перорально в 1-й день, затем по 250 мг в день). Данный антибиотик обладает высокой эффективностью в отношении хламидий и микоплазм [2, 35–40].



В случае развития эндометрита в рамках ВЗОМТ может быть применен представленный алгоритм (см. рисунок) [14, 32].

### Профилактика

В связи с достаточно низким риском инфицирования Американской ассоциацией акушеров-гинекологов не рекомендуется проведение профилактической антибиотикотерапии препаратами широкого спектра перед гистероскопией, введением внутриматочной спирали, биопсией эндометрия или абляцией эндометрия [32, 33].

Целесообразно проводить профилактический короткий курс антибиотикопрофилактики в следующих случаях [32]:

- перед проведением гистеросальпингографии у женщин с ВЗОМТ в анамнезе. В тех случаях, когда во время исследования обнаруживаются расширенные маточные трубы, необходима профилактика доксициклином (100 мг перорально дважды в сутки 5 дней) с целью снижения риска обострения хронического заболевания. Женщинам с неотягощенным анамнезом прием антибиотиков перед проведением манипуляций не обязателен, однако при обнаружении во время процедуры расширенных маточных труб рекомендуется назначать доксициклин по описанной схеме;
- при артифициальном аборте: доксициклин 100 мг перорально за 1 ч до процедуры и 200 мг перорально после ее окончания. Также возможно назначение метронидазола 500 мг перорально дважды в сутки на протяжении 5 дней. Проведение антибиотикопрофилактики при оперативном аборте оправдано статистически достоверным снижением риска развития послеоперационных ВЗОМТ, связанных с бактериальной инфекцией.

### Заключение

Примерно у 1/3 пациенток не удается установить точную этиологию ХЭ. В остальных случаях причиной развития заболевания являются либо инфекции, либо инородное тело в полости матки.

Клинические проявления ХЭ чаще всего отсутствуют.

«Золотым стандартом» диагностики ХЭ является морфологическая идентификация плазматических клеток в ткани эндометрия.

Препаратом первого выбора в терапии ХЭ является доксициклин.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is no conflict of interests.

### Литература/References

1. Eckert LO, Hawes SE, Wölner-Hanssen PK et al. Endometritis: the clinical-pathologic syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 690.
2. Шуришалина А.В. Хронический эндометрит как причина нарушений репродуктивной функции. *Гинекология: журн. для практикующих врачей.* 2012; 14 (4): 16–8. DOI: 10.1371/journal.pone.0214516 [Shurshalina A.V. Khronicheskii endometrit kak prichina narushenii reproduktivnoi funktsii. *Ginekologiya: zhurn. dlia praktikuiushchikh vrachei.* 2012; 14 (4): 16–8. DOI: 10.1371/journal.pone.0214516 (in Russian).]
3. 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: 437.
4. Kreisel K, Torrone E, Bernstein K et al. Prevalence of Pelvic Inflammatory Disease in Sexually Experienced Women of Reproductive Age – United States, 2013–2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017; 66: 80.
5. Reekie J, Donovan B, Guy R et al. Risk of Pelvic Inflammatory Disease in Relation to Chlamydia and Gonorrhoea Testing, Repeat Testing, and Positivity: A Population-Based Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2018; 66: 437.
6. Westrom L, Mardh PA. Epidemiology, etiology, and prognosis of acute salpingitis: A study of 1,457 laparoscopically verified cases. In: *Nongonococcal Urethritis and Related Diseases*, Hobson D, Holmes KK (Eds), *Am Soc Microbiol*, Washington DC 1977; p. 84.

7. Sonnenberg P, Clifton S, Beddows S et al. Prevalence, risk factors, and uptake of interventions for sexually transmitted infections in Britain: findings from the National Surveys of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal). *Lancet* 2013; 382: 1795.
8. Grimes DA. Intrauterine device and upper-genital-tract infection. *Lancet* 2000; 356: 1013.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance, 2017. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services; 2018.
10. Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* 2015; 64: 1.
11. French CE, Hughes G, Nicholson A et al. Estimation of the rate of pelvic inflammatory disease diagnoses: trends in England, 2000–2008. *Sex Transm Dis* 2011; 38: 158.
12. Srinivasan S, Hoffman NG, Morgan MT et al. Bacterial communities in women with bacterial vaginosis: high resolution phylogenetic analyses reveal relationships of microbiota to clinical criteria. *PLoS One* 2012; 7: e37818.
13. Morré SA, Karimi O, Ouburg S. Chlamydia trachomatis: identification of susceptibility markers for ocular and sexually transmitted infection by immunogenetics. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2009; 55: 140.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance, 2015. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services; October 2016.
15. Altunyurt S, Demir N, Posaci C. A randomized controlled trial of coil removal prior to treatment of pelvic inflammatory disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 107: 81.
16. Cicinelli E, De Ziegler D, Nicoletti R et al. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies. *Fertil Steril* 2008; 89: 677.
17. Pitsos M, Skurnick J, Heller D. Association of pathologic diagnoses with clinical findings in chronic endometritis. *J Reprod Med* 2009; 54: 373.
18. Yudin MH, Hillier SL, Wiesenfeld HC et al. Vaginal polymorphonuclear leukocytes and bacterial vaginosis as markers for histologic endometritis among women without symptoms of pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 318.
19. Kammerer U, Michael von Wolf, Udo R. Markert Immunology of human endometrium Immunobiology 2004; 209: 569–74.
20. Доброхотова Ю.Э., Ганковская Л.Н., Боровкова Е.И. и др. Модулирование локальной экспрессии факторов врожденного иммунитета у пациенток с хроническим эндометритом и бесплодием. *Акушерство и гинекология.* 2019; 5: 125–32. [Dobrokhotova Iu.E., Gankovskaia L.N., Borovkova E.I. et al. Modulirovanie lokal'noi ekspressii faktorov vrozhdenного immuniteta u patsientok s khronicheskim endometritom i besplodiem. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2019; 5: 125–32 (in Russian).]
21. Haggerty CL, Ness RB, Amortegui A et al. Endometritis does not predict reproductive morbidity after pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 141.
22. Propst AM, Liberman RF, Harlow BL, Ginsburg ES. Complications of hysteroscopic surgery: predicting patients at risk. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 517.
23. Nair N, Camacho-Vanegas O, Rykunov D et al. Genomic Analysis of Uterine Lavage Fluid Detects Early Endometrial Cancers and Reveals a Prevalent Landscape of Driver Mutations in Women without Histopathologic Evidence of Cancer: A Prospective Cross-Sectional Study. *PLoS Med* 2016; 13: e1002206.
24. Maynard SE, Venkatesha S, Thadhani R. Soluble Fms-like Tyrosine Kinase 1 and Endothelial Dysfunction in the Pathogenesis of Preeclampsia. *Pediatr Res* 2005; 57 (5 Pt 2): 1–7R.
25. Wagaarachchi PT, Sirisena J. Efficiency of Pipelle device in sampling endometrium. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 793.
26. Polena V, Mergui JL, Zerat L, Sananes S. The role of Pipelle Mark II sampling in endometrial disease diagnosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 134: 233.
27. Williams AR, Brechin S, Porter AJ et al. Factors affecting adequacy of Pipelle and Tao Brush endometrial sampling. *BJOG* 2008; 115: 1028.
28. Hirai Y, Sakamoto K, Fujiwara H et al. Liquid-based endometrial cytology using SurePath™ is not inferior to suction endometrial tissue biopsy for detecting endometrial malignancies: Midterm report of a multi-

- centre study advocated by Japan Association of Obstetricians and Gynecologists. *Cytopathology* 2019; 30: 223.
29. McQueen DB, Bernardi LA, Stephenson MD. Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise. *Fertil Steril* 2014; 101: 1026.
30. ACOG Practice Bulletin No. 195: Prevention of Infection After Gynecologic Procedures. *Obstet Gynecol* 2018; 131: e172.
31. APGO educational series on women's health issues. Clinical management of abnormal uterine bleeding. Association of Professors of Gynecology and Obstetrics, 2006.
32. ACOG Committee on Practice Bulletins – Gynecology. ACOG practice bulletin No. 104: Antibiotic prophylaxis for gynecologic procedures. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 1180. Reaffirmed 2016.
33. Cicinelli E, Resta L, Nicoletti R et al. Detection of chronic endometritis at fluid hysteroscopy. *J Minim Invasive Gynecol* 2005; 12: 514.
34. Cicinelli E, Resta L, Nicoletti R et al. Endometrial micropolyps at fluid hysteroscopy suggest the existence of chronic endometritis. *Hum Reprod* 2005; 20: 1386.
35. Grimes DA, Schulz KF. Antibiotic prophylaxis for intrauterine contraceptive device insertion. *Cochrane Database Syst Rev* 2001: CD001327.
36. Eckert LO, Thwin SS, Hillier SL et al. The antimicrobial treatment of subacute endometritis: a proof of concept study. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 305.
37. [www.who.int/gtb/publications/globrep/index.html](http://www.who.int/gtb/publications/globrep/index.html) (Accessed 3/7/05)
38. Зароченцева Н.В., Аршакян А.К., Меньшикова Н.С., Титченко Ю.П. Хронический эндометрит: этиология, клиника, диагностика, лечение. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2013; 5: 21–7. [Zarochentseva N.V., Arshakian A.K., Men'shikova N.S., Titchenko Yu.P. Khronicheskii endometrit: etiologiya, klinika, diagnostika, lechenie. *Ros. vestn. akushera-ginekologa*. 2013; 5: 21–7 (in Russian).]
39. Сухих Г.Т., Шуришалина А.В. Хронический эндометрит. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. [Sukhikh G.T., Shurshalina A.V. Chronic endometritis. Moscow: GEOTAR-Media, 2010 (in Russian).]
40. Сидорова И.С., Макаров И.О., Унанян А.Л. Патогенез и патогенетически обоснованная терапия хронического эндометрита (клиническая лекция). *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2010; 3: 21–4. [Sidorova I.S., Makarov I.O., Unanian A.L. Patogenez i patogeneticheskiy obosnovannaya terapiya khronicheskogo endometrita (klinicheskaya lektsiya). *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya*. 2010; 3: 21–4 (in Russian).]

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Доброхотова Юлия Эдуардовна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

**Боровкова Екатерина Игоревна** – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: katyankitina@mail.ru

**Скальная Виктория Сергеевна** – врач акушер-гинеколог КДО ГБУЗ ГКБ №40

**Боровков Иван Максимович** – студент ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

**Iuliia E. Dobrokhotova** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University

**Ekaterina I. Borovkova** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: katyankitina@mail.ru

**Viktoriia S. Skal'naia** – obstetrician-gynecologist, City Clinical Hospital №40

**Ivan M. Borovkov** – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.10.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 28.10.2019