

Вклад хронического эндометрита в нарушения репродуктивной системы у пациенток с повторными неудачами имплантации

В.Е. Радзинский^{✉1}, М.Р. Оразов¹, Л.Р. Токтар¹, Л.М. Михалева², Е.С. Силантьева³, Р.Е. Орехов¹, П.А. Семенов¹, Е.В. Лагутина¹

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека», Москва, Россия;

³Клинический госпиталь «Лапино», Лапино, Россия

✉radzinsky@mail.ru

Аннотация

Хронический эндометрит (ХЭ) – это заболевание непрерывного и незаметного воспаления на фоне инфильтрации стромы эндометрия плазматическими клетками. Многочисленными исследованиями доказано, что ХЭ приводит к повторным неудачам имплантации. Этиологию ХЭ в основном связывают с микроорганизмами, ключевые звенья патогенеза до конца не установлены, хотя контраверсней выступают современные данные о том, что ХЭ вызывает локальные иммунные изменения, приводящие к нарушению децидуализации эндометрия. Учитывая недостаточную эффективность антибиотикотерапии ХЭ, особенно в случаях резистентности возбудителей либо вирусного ХЭ, необходимо разработать схемы с дополнительным применением препаратов, влияющих на другие этиопатогенетические пути развития и поддержания ХЭ. Одним из направлений, действующих на эти звенья патогенеза, является цитокиновая терапия. В настоящем обзоре авторы попытались сделать акценты на этиологии, эпидемиологии, патогенезе, клинических особенностях и лечении ХЭ с позиций нарушений репродуктивной функции женщин, а именно в ассоциации с повторными неудачами имплантации. Завершается обзор описанием клинического случая.

Ключевые слова: хронический эндометрит, повторные неудачи имплантации, цитокинотерапия

Для цитирования: Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Токтар Л.Р. и др. Вклад хронического эндометрита в нарушения репродуктивной системы у пациенток с повторными неудачами имплантации. Пинекология. 2021; 23 (1): 102–106. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200671

In aid of the clinician

The contribution of chronic endometritis to reproductive system disorders in patients with repeated implantation failures

Victor E. Radzinsky^{✉1}, Mekan R. Orazov¹, Liliia R. Toktar¹, Liudmila M. Mikhaleva², Elena S. Silant'eva³, Roman E. Orekhov¹, Pavel A. Semenov¹, Elena V. Lagutina¹

¹People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

²Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia;

³Lapino Clinical Hospital, Lapino, Russia

✉radzinsky@mail.ru

Abstract

Chronic endometritis (CE) is a disease of continuous and invisible inflammation characterized by infiltration of plasma cells in the stromal region of the endometrium. Numerous studies have proven that CE leads to repeated implantation failures. While it is believed that the etiology of CE is mainly associated with microorganisms, the key links in pathogenesis are yet not fully understood, although there is a modern evidence that CE causes local immune disorders and impaired endometrial decidualization. Considering the insufficient effectiveness of antibiotic therapy for CE, especially in cases of resistant pathogens, or in the case of viral chronic endometritis, regimens with additional treatment that affect other etiopathogenetic pathways of CE development and maintenance are necessary. One of the methods that affects etiopathogenesis of CE is a cytokine therapy. In this review, the authors tried to consider CE with special emphasis on the etiology, epidemiology, clinical features, pathophysiology, and treatment of CE and reproductive disorders in women in association with repeated implantation failures. The review ends with a description of the clinical case.

Keywords: chronic endometritis, repeated implantation failures, cytokine therapy

For citation: Radzinsky V.E., Orazov M.R., Toktar L.R., et al. The contribution of chronic endometritis to reproductive system disorders in patients with repeated implantation failures. Gynecology. 2021; 23 (1): 102–106. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200671

Хронический эндометрит (ХЭ) – это заболевание непрерывного и незаметного воспаления, характеризующееся инфильтрацией плазматических клеток в стромальную область эндометрия. Известно, что в норме плазматические клетки не обнаруживаются в эндометрии в течение менструального цикла – ни в первую, ни во вторую его фазу. Только лишь непосредственно перед менструацией и во время нее эти клетки могут находиться в эндометрии [1]. Клиническая значимость ХЭ долгие годы традиционно не вызывала беспокойства у клиницистов, так как превалировало мнение, что это незаметное заболевание протекает бессимптомно или лишь иногда проявляется незначительными и неспецифическими симптомами – чаще маточными белями, реже – болью в области таза или аномальным маточным кровотечением. По этой причине цели диагностики и лечения ХЭ долгое время не были до конца ясны, тем более ставилась под сомнение целесообразность проведения биопсии эндометрия при этом заболевании. Более того, состояние эндометрия недооценивалось, диаг-

ноз ХЭ выставлялся крайне редко и зачастую эмпирически. Однако в последние годы исследования эндометрия вообще и ХЭ в частности привлекают все больше внимания репродуктологов, а его состояние во многом определяет фертильность женщин. В настоящем обзоре авторы попытались сделать акценты на этиологии, эпидемиологии, патогенезе, клинических особенностях и лечении ХЭ с позиций нарушений репродуктивной функции женщин, а именно в ассоциации с повторными неудачами имплантации (ПНИ).

Эпидемиология и клинические характеристики бесплодия у пациенток с ХЭ

Распространенность ХЭ колеблется от 8 до 72% у женщин репродуктивного возраста [2]. Такое большое расхождение в результатах исследований объясняется относительно небольшими выборками пациенток, но главное – различиями в применяемых диагностических критериях.

Имеются данные, что с ХЭ ассоциировано несколько факторов риска. Еще в 1970 г. доказано, что даже кратковре-

менное использование внутриматочной контрацепции может приводить к ХЭ, который сохраняется даже после удаления внутриматочной контрацепции [3]. Спустя полвека эти данные не подтвердились, но дополнились другими факторами риска. В более современных исследованиях в качестве предикторов ХЭ упоминают повторные роды, внутриматочные вмешательства и аномальные маточные кровотечения [4]. К гинекологическим заболеваниям, ассоциированным с развитием ХЭ, исследователи также относят: бактериальный вагиноз, полипы эндометрия и эндометриоз [5–7]. ХЭ, по-видимому, вносит весомый вклад в развитие бесплодия у пациенток с эндометриозом [6].

Взаимосвязь ХЭ и бесплодия сегодня уже неоспорима. Фактически у 2,8–56,8% женщин с бесплодием [2, 8], у 14–67,5% женщин с ПНИ [9–11] и у 9,3–67,6% женщин с привычным невынашиванием беременности гистологически подтвержден диагноз ХЭ [12, 13]. Убедительно показано, что при применении программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с ПНИ частота имплантации в циклах экстракорпорального оплодотворения значительно ниже при гистологически подтвержденном ХЭ, чем у женщин, у которых при ПНИ хронических воспалительных нарушений эндометрия не было (11,5% против 32,7%) [10].

Принимая во внимание такие высокие показатели распространенности, отметим, что ХЭ – это состояние, которое нельзя игнорировать, курируя женщину, страдающую бесплодием, а лечение ХЭ может значительно повысить фертильность и улучшить исходы беременности у пациенток с ПНИ.

Этиология ХЭ

На протяжении почти столетия среди ученых превалировало мнение, что полость матки стерильна в нормальных условиях. Считалось, что эта стерильность поддерживается системой эндоцервикса и шеечной слизи, которые обеспечивают непроницаемый барьер против проникновения бактерий из влагалища. Однако эта гипотеза опровергнута, и недавние исследования показали, что микроорганизмы обнаруживаются даже на эндометрии здоровых женщин [14, 15].

Кроме того, показано, что слизь шейки матки не полностью предотвращает проникновение бактерий из влагалища [16], а микроорганизмы проникают из влагалища в матку благодаря так называемому перистальтическому насосу матки, играющему важную роль в оплодотворении [17]. Таким образом, наличие микроорганизмов в матке уже не подвергается сомнению, и даже считается, что нарушение маточного биоценоза – основная причина ХЭ. В современных публикациях главным методом терапии настоящего заболевания, улучшающим репродуктивные исходы, считаются антибиотики [18]. Но интересным фактом является редкое обнаружение *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae* в полости матки у пациенток с ХЭ [14, 19, 20], хотя именно инфекции, передаваемые половым путем, являются самой частой причиной острого воспаления эндометрия. В полости матки пациенток с ХЭ и пациенток с ХЭ в ассоциации с ПНИ чаще встречаются такие бактерии, как *Streptococcus* spp., *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus* spp., *Corynebacterium* и *Mycoplasma/Ureaplasma* spp. [14, 21, 22]. Таким образом, именно эти бактерии в настоящее время считаются возбудителями ХЭ (табл. 1, 2).

Е. Cicinelli и соавт. [14], выполнив культуральное исследование ткани эндометрия у 438 пациенток с ХЭ, обнаружили патогены только у 73% (N=320) из них (см. табл. 1). Более того, из пациенток, у которых обнаружены патогенные бактерии как в вагинальном секрете, так и в ткани эндометрия, только у 32,6% культивировали один и тот же вид бактерий. Описанные результаты исследования позволяют предположить, что на основании оценки микробиоценоза влагалища невозможно предсказать микробиом эндометрия у пациенток с ХЭ. Более того, можно сделать уверенный вывод, что этиологической причиной развития ХЭ далеко не всегда является восходящая инфекция. Возникает закономерный вопрос о происхождении бактерий в полости матки. Также сообщалось, что вирус простого герпеса и

Таблица 1. Возбудители ХЭ в образцах эндометрия женщин, перенесших гистероскопию по разным показаниям (N=320) [14]
Table 1. Causative agents of ChE in endometrial samples of women who underwent hysteroscopy for various indications (N=320)

Возбудитель	Абс.	%
<i>E. coli</i>	50	15,6
<i>Streptococcus</i>	122	38,1
<i>Staphylococcus</i>	20	6,25
<i>E. faecalis</i>	62	19,4
<i>Chlamydia</i>	12	3,75
<i>Ureaplasma</i>	44	13,75
<i>Yeast</i>	10	3,1
Всего	320	100

Таблица 2. Возбудители ХЭ в образцах эндометрия бесплодных женщин с ПНИ [21]
Table 2. Causative agents of ChE in endometrial samples of infertile women with PIF [21]

Возбудитель	n/N	%
<i>Corynebacterium</i>	10/142	7,0
<i>Enterococcus</i>	15/142	10,6
<i>E. coli</i>	14/142	9,9
<i>K. pneumoniae</i>	2/142	1,4
<i>Streptococcus</i> spp.	11/142	7,7
<i>Staphylococcus</i> spp.	12/142	8,4
<i>C. trachomatis</i>	2/142	1,4
<i>N. gonorrhoeae</i>	0/142	0
<i>Mycoplasma</i>	12/46	26,1
<i>Ureaplasma</i>	20/46	43,4

цитомегаловирус могут вызывать эндометрит, способствующий развитию вторичного иммунодефицита и присоединению бактериальной инфекции.

Недавние исследования также доказали наличие микроорганизмов в брюшине [15, 23]. Возможно ли, что бактерии из желудочно-кишечного тракта попадают в брюшину, а затем в матку через маточную трубу? Необходимы дальнейшие исследования для выяснения происхождения ХЭ и путей колонизации матки микроорганизмами.

Современные методы диагностики, такие как баркодирование ДНК, позволяют обнаруживать даже незначительное количество бактерий с высокой чувствительностью. Этот метод молекулярной идентификации позволяет по коротким генетическим маркерам в ДНК определять принадлежность организма к определенному таксону. Будучи высокочувствительным способом верификации инфекта, баркодирование показало, что бактериальная контаминация полости матки происходит даже в нормальных физиологических условиях [24, 25], а эндометрий здоровых фертильных женщин колонизирован как лактобациллами, так и другими бактериями [16, 25, 26]. Скорее всего, это означает, что присутствие других микроорганизмов помимо лактобацилл можно также считать физиологичным, и открытым остается вопрос не о количественном, а о качественном составе маточного биотопа в норме и при ХЭ.

Например, R. Fang и соавт. сообщили о более высоком уровне лактобактерий у пациенток с полипами эндометрия (38,6%) или полипами эндометрия и ХЭ (33,2%) по сравнению со здоровыми женщинами из контрольной группы (6,2%) [27]. Что уж говорить об обнаружении патогенных микроорганизмов в образцах эндометрия пациенток с гистологически подтвержденным ХЭ! По данным I. Mogeno и соавт. (2018 г.), у 60% пациенток с ХЭ и у 56% женщин без ХЭ на эндометрии методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени выявлено 9 патогенов [28]. Эти результаты свидетельствуют о несогласованности в обнаружении микроорганизмов внутри полости матки при ХЭ, т.е. основным патогенетическим механизмом развития заболевания является не просто наличие определенных микро-

организмов в эндометрии, а нарушение их соотношения и нормального взаимодействия между микробиоценозом и тканевым иммунным ответом. В любом случае вклад внутриматочных микроорганизмов в возникновение ХЭ и механизм его прогрессирования требуют дальнейшего изучения.

Патогенетические механизмы влияния ХЭ на фертильность женщин

Воспаление эндометрия не может не отражаться на показателях местного гуморального и клеточного иммунитета (провоспалительные цитокины, лимфоциты). Например, известно, что интерлейкин (ИЛ)-6, ИЛ-1 и фактор некроза опухоли α изменены в менструальной крови у женщин с ХЭ [29], что может отражать миграцию, пролиферацию и апоптоз клеток. Таким образом, подобно другим хроническим воспалительным заболеваниям ХЭ нарушает функции различных клеток эндометрия, включая иммунные, эпителиальные и стромальные. Другой факт: в нормальном эндометрии В-лимфоциты составляют лишь небольшую часть (<1%) всех иммунных клеток, обнаруживаясь в основном в базальном слое, а при ХЭ В-лимфоциты не только инфильтрируют строму функционального слоя, но даже устремляются в просвет желез [30]. Инфильтрация В-лимфоцитами стромы функционального слоя эндометрия может быть связана с присутствием там плазматических клеток и поддерживается aberrантной экспрессией молекул адгезии и цитокинов (E-селектин, CXCL1 и CXCL13), которые способствуют экстравазации В-клеток. Т-лимфоциты также представлены в эндометрии и распределены в основном между основанием крипта и мышечным слоем слизистой оболочки без зоны роста в центре (так называемые базальные лимфоидные скопления), а также разбросаны по строме и эпителиальным участкам. В отличие от периферической крови, 2/3 Т-лимфоцитов эндометрия представляют собой клетки CD8⁺ [31].

Влияние ХЭ на состав субпопуляций Т-клеток остается неизвестным. Основным фенотипом естественных киллеров (NK) в эндометрии являются CD56^{bright}CD16⁻, которые отличаются от NK-клеток CD56^{dim}CD16⁺ в периферической крови [32]. Клетки CD56^{bright}CD16⁻ эндометрия обладают низкой цитотоксичностью. Считается, что они играют важную роль в успешной имплантации, поскольку количество NK-клеток в строме в поздней секреторной фазе увеличивается на 30–40%. Недавние исследования показали, что обе субпопуляции NK-клеток (CD56^{bright}CD16⁻ и CD56⁺CD16⁻) уменьшаются в эндометрии пациенток с ХЭ, если происходит увеличение CD3⁺ [33]. Этот факт тесно связан с нарушением рецептивности матки у пациенток с ХЭ.

Для успешной имплантации и наступления беременности необходима нормальная пролиферация и дифференцировка эндометрия, регулируемая половыми стероидами через специфические рецепторы. Недавно показано, что ХЭ способствует aberrантной экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона, значит, негативно влияет на децидуализацию ткани [34]. Авторы в опытах *in vitro* проводили индукцию децидуализации стромальных клеток эндометрия эстрадиолом и прогестероном в течение 13 дней, после чего оценили секрецию пролактина и белка-1, связывающего инсулиноподобный фактор роста. Общее количество самих стромальных клеток эндометрия после индукции децидуализации значительно выше при ХЭ. Несмотря на это, продукция клетками изучаемых субстанций значительно уменьшена в материале, полученном от женщин с ХЭ, чем в контрольных образцах без воспалительных изменений [34]. Патогенетическую картину дополняют сведения, что при ХЭ повышается экспрессия Ki-67 (ядерный маркер пролиферации клеток), VCL2 и BAX (регулятор апоптоза) [35]. Сообщалось также, что у женщин с ХЭ наблюдается изменение сократительной активности матки как в периовуляторной, так и в середине лютеиновой фазы менструального цикла [36].

Обобщив данные исследователей об аномальных популяциях лимфоцитов, измененной рецепции к половым стероидным гормонам, нарушенном паттерне паракринных факторов, становится понятно, что ХЭ нарушает децидуализацию и индуцирует резистентность к прогестерону.

В результате в клетках увеличивается потенциал к пролиферации при ухудшении дифференцировки, а в целом нарушается синхронное перистальтическое движение всей ткани эндометрия и даже миометрия в переходной зоне. Указанные факты могут быть связаны не только с симптомами ХЭ, такими как тазовая боль, аномальные маточные кровотечения, но и с ПНИ.

Выбор методов лечения ХЭ

В качестве основного метода лечения ХЭ во многих публикациях рассматривают антибиотики. Доксициклин, антибиотик широкого спектра действия, использующийся в стандартной терапии для профилактики внутриматочной инфекции после аборта, уже давно применяется во всем мире и включен в рекомендации многих стран для лечения ХЭ. Кроме доксициклина (200 мг/сут в течение 14 дней) рекомендуют применение комплекса ципрофлоксацин и метронидазол (каждый по 500 мг/сут в течение 14 дней). Обе терапевтические схемы показывают хороший клинический результат: эффективность доксициклина составляет 66,7–92,3%, а применение фторхинолона повышает эти цифры до 100% [10, 21]. Использование офлоксацина (по 400 мг/сут) в комбинации с тем же метронидазолом (500 мг/сут) в течение 14 дней увеличивало эффективность терапии до 99,1% [21].

Использование антибиотиков для терапии ХЭ, несмотря на нелогичность их применения при хроническом воспалении без симптомов интоксикации, лейкоцитоза, повышения С-реактивного белка, кажется многим авторам чуть ли не единственным направлением поиска оптимальной помощи. Разрабатываются схемы антибиотикотерапии в соответствии с микробным профилем эндометрия при ХЭ, как будто попытки привести область, имеющую биоценоз и в норме, к стерильности могут иметь убедительный успех и не возыметь патологических последствий. Так возникают поистине мощные назначения при обнаружении грамотрицательной флоры в матке – ципрофлоксацин (1000 мг/сут в течение 10 дней), а при грамположительной – амоксициллин + клавуланат (2 г/сут на 8 дней) [18]. При выявлении в эндометрии таких комменсалов, как *Mycoplasma* и *Ureaplasma urealyticum*, назначают джозамицин (2 г/сут в течение 12 дней), а при резистентности возбудителей к джозамицину назначают миноциклин (200 мг/сут в течение 12 дней). Согласно рекомендациям Центра по контролю и профилактике заболеваний США может быть назначена комбинация цефтриаксона (250 мг разово внутримышечно), доксициклина (200 мг/сут в течение 14 дней) и метронидазола (1000 мг/сут в течение 14 дней) [37].

При гистологическом контроле после такого дифференцированного подхода к выбору антибиотиков признаков ХЭ не обнаружено лишь у 28% пациенток после первого курса терапии. Авторы решили провести повторное лечение и считают, добились успеха у 23% женщин после 2-го и у 25% после 3-го (!) курса терапии. Остается только догадываться, какие побочные эффекты, включая антибиотикорезистентность, иммуносупрессию, бактериальный вагиноз и прочее, приобрели пациентки из исследованной когорты. Но фактически эти результаты указывают и на недостаточную эффективность лечения ХЭ антибиотиками [18].

Учитывая низкую эффективность антибиотикотерапии ХЭ, особенно в случаях резистентности возбудителей, бактериально-вирусной ассоциации либо вирусной этиологии хронического воспаления, необходимо расширить арсенал терапевтических возможностей препаратами, влияющими на другие патогенетические механизмы развития и поддержания ХЭ. Ключевым патогенетическим звеном формирования ХЭ является подробно описанное выше наличие вторичной локальной иммунной недостаточности, при которой нарушается продукция цитокинов. Если это так, то назначение антибиотиков лишь усугубляет эти процессы. Поиск выхода из этого терапевтического тупика следует искать, например, в применении цитокиновой терапии. Она позволяет воздействовать на хроническое воспаление путем нормализации взаимоотношений между микроорганизмами и тканевого иммунного ответа эндометрия.

Одним из эффективных представителей данного направления терапии является препарат Суперлимф, который представлен лекарственной формой комплекса природных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, фактора некроза опухоли, фактора ингибирования миграции макрофагов, трансформирующего фактора роста. В результате многочисленных исследований доказана иммуномодулирующая, антибактериальная и противовирусная активность препарата [38–40]. Включение в комплекс лечебных мероприятий препарата Суперлимф приводит к повышению продукции иммунными клетками НАДФН-оксидазы и NO-синтазы, результатом чего является совместная генерация активных форм кислорода и оксида азота – определяющих факторов противобактериальной и противовирусной защиты. У пациенток после применения цитокинотерапии Суперлимфом отмечалось статистически достоверное повышение Т-лимфоцитов, увеличение субпопуляции Т-хелперов и снижение содержания Т-супрессоров, повышение иммуноглобулина G, фагоцитарной активности нейтрофильных лейкоцитов [41]. Эти изменения способствуют повышению иммунологической резистентности пациенток к инфекциям. Стоит отметить и еще один очень важный аспект: после комплексной терапии нормальная микрофлора урогенитального тракта быстро восстанавливается, а монотерапия антибиотиками приводит к резкому снижению роста комменсалов, что сопровождается развитием дисбиотических нарушений [40].

Клинический случай

В клинику направлена пациентка М., 32 года, с 4 неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения в течение 2 лет в анамнезе и морфологически подтвержденным диагнозом ХЭ. Проведено необходимое обследование пациентки в полном объеме в соответствии с клинической ситуацией ПНИ. В результате гистеросальпингографии установлена нормальная проходимость маточных труб. Спермограмма партнера исключила мужской фактор. Произведена оценка гормонального профиля пациентки на основании определения концентраций фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона и антимюллерова гормона в плазме. В частности, уровень фолликулостимулирующего гормона пациентки – 3,8 мМЕ/мл, антимюллерова гормона – 6 нг/мл, что позволило предположить возможность естественного зачатия. Гистероскопический диагноз «эндометрит» ставился на основании выявления картины полиповидных изменений эндометрия, микрополипов, отека стромы и диффузной гиперемии. Пайпель-биопсия эндометрия на 21-й день менструального цикла (у пациентки 28-дневный менструальный цикл) выявила очаговую и диффузную лимфоидно-клеточную инфильтрацию с наличием плазматических клеток, гистиоцитарных элементов и небольшого количества нейтрофилов, свидетельствующих о наличии ХЭ. При проведении бактериологического и иммуногистохимического исследований биоптатов эндометрия наряду с ПЦР-диагностикой выявлен широкий спектр микрофлоры полости матки. Микробиологический анализ выявил *E. faecalis*, которая в литературе описывается как один из наиболее частых этиологических факторов ХЭ. ПЦР выявила в биоптате наличие вируса Эпштейна–Барр, вируса папилломы человека высокого и среднего канцерогенного риска. Также отмечено снижение *Lactobacillus* spp. до 10^4 КОЕ/мл с преобладанием *Lactobacillus crispatus*. Иммуногистохимический анализ показал набухание и десквамацию эндотелия кровеносных сосудов вплоть до облитерации их просвета, что проявлялось выраженной экспрессией CD31 и свидетельствовало о склерозе сосудов эндометрия с соответствующим нарушением его функции, CD20 – 10 клеток, CD138 – 4 клетки, CD8 – 20. Таким образом, общий статус фертильности действительно подорван присутствием ХЭ микробно-вирусной этиологии, который и привел к ПНИ.

На основании выявленных инфекционных агентов и результатов антибиотикограммы назначено соответствующее комплексное лечение, включающее стандартные режимы антибиотикотерапии, цитокиновую терапию 25 ЕД Суперлимф (комплекс природных противомикробных

пептидов и цитокинов, по 1 суппозиторию вагинально 1 раз в сутки 10 дней, 3 курса, а также восстановление нормальной флоры пробиотиками.

Через 3 мес после начала терапии пациентка направлена на повторную пайпель-биопсию эндометрия на 21-й день менструального цикла для гистологического и микробиологического исследования, как описано ранее. Обследование показало, что комплексное лечение способствовало значительному снижению выраженности признаков эндометрита (CD20 – до 3 клеток, CD138 – 0 клеток, снижение выраженности экспрессии CD31), элиминации *E. faecalis*, нагрузки вирусом Эпштейна–Барр, папилломы человека высокого и среднего канцерогенного риска, а также достижению концентрации *Lactobacillus* spp. 10^7 КОЕ/мл. Затем для оценки эффективности лечения и хорошей рецептивности эндометрия пациентке предложено достичь беременности путем естественного зачатия. Пациентка сообщила о самопроизвольном зачатии через 4 мес регулярной половой жизни после лечения, которое привело к рождению ребенка массой тела 3180 г на 39-й неделе беременности с отличными оценками по шкале Апгар (8–9).

Заключение

Многочисленными исследованиями доказано, что ХЭ приводит к неудачам имплантации. Во время как считается, что этиология ХЭ в основном связана с микроорганизмами, обнаруживаемыми в матке, ключевые звенья патогенеза до конца не установлены, а микробиоценоз матки существует и в норме. Тем не менее уже появилась информация о том, что хроническое воспаление вызывает локальные иммунные изменения эндометрия, приводящие к дисрецепторному состоянию и нарушению децидуализации. У пациенток с ХЭ лечение антибиотиками может улучшить рецептивность матки и способствовать реализации репродуктивной функции. В отдельных клинических случаях рекомендован комплексный подход, включающий антибиотикотерапию, цитокиновую терапию и восстановление нормальной флоры, который может способствовать повышению иммунологической резистентности пациенток к инфекциям, улучшить рецептивность эндометрия и помочь восстановить репродуктивное здоровье, сохраняя нормальную микрофлору.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Литература/References

1. Kitaya K, Yasuo T. Immunohistochemical and clinicopathological characterization of chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol* 2011; 66: 410–5.
2. Kasius JC, Fatemi HM, Bourgain C, et al. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome. *Fertil Steril* 2011; 96: 1451–6.
3. Moyer DL, Mishell DR Jr, Bell J. Reactions of human endometrium to the intrauterine device. I. Correlation of the endometrial histology with the bacterial environment of the uterus following short-term insertion of the IUD. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 106: 799–809.
4. McQueen DB, Perfetto CO, Hazard FK, Lathi RB. Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2015; 104: 927–31.
5. Beruchashvili M, Gogiasvili L, Datunashvili E, et al. Morphological peculiarities of endometrium in chronic endometritis associated with bacterial vaginosis. *Georgian Med News* 2010; 181: 59–63.
6. Cicinelli E, Trojano G, Mastromauro M, et al. Higher prevalence of chronic endometritis in women with endometriosis: A possible etiopathogenetic link. *Fertil Steril* 2017; 108: 289–95.
7. Carvalho FM, Aguiar FN, Tomioka R, et al. Functional endometrial polyps in infertile asymptomatic patients: A possible evolution of vascular changes secondary to endometritis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 170: 152–6.
8. Cicinelli E, Matteo M, Trojano G et al. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: Prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception. *Am J Reprod Immunol* 2018; 79: e12782.
9. Bouet PE, El Hachem H, Monceau E, et al. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: Prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis. *Fertil Steril* 2016; 105: 106–10.
10. 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: 437–41.

11. Liu Y, Chen X, Huang J, et al. Comparison of the prevalence of chronic endometritis as determined by means of different diagnostic methods in women with and without reproductive failure. *Fertil Steril* 2018; 109: 832–9.
12. Kitaya K. Prevalence of chronic endometritis in recurrent miscarriages. *Fertil Steril* 2011; 95: 1156–8.
13. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, et al. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment. *Reprod Sci* 2014; 21: 640–7.
14. 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: 677–84.
15. Chen C, Song X, Wei W, et al. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nat Commun* 2017; 8: 875.
16. Hansen LK, Becher N, Bastholm S et al. The cervical mucus plug inhibits, but does not block, the passage of ascending bacteria from the vagina during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014; 93: 102–8.
17. Zervomanolakis I, Ott HW, Hadziomerovic D, et al. Physiology of upward transport in the human female genital tract. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1101: 1–20.
18. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Hum Reprod* 2015; 30: 323–30.
19. Haggerty CL, Hillier SL, Bass DC, Ness RB; PID Evaluation and Clinical Health Study Investigators. Bacterial vaginosis and anaerobic bacteria are associated with endometritis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 990–5.
20. Polissen F, Bambirra EA, Camargos AF. Detection of chronic endometritis by diagnostic hysteroscopy in asymptomatic infertile patients. *Gynecol Obstet Invest* 2003; 55: 205–10.
21. Kitaya K, Matsubayashi H, Takaya Y, et al. Live birth rate following oral antibiotic treatment for chronic endometritis in infertile women with repeated implantation failure. *Am J Reprod Immunol* 2017; 78: e12719.
22. 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: 108–15.
23. Campos GB, Marques LM, Rezende IS, et al. *Mycoplasma genitalium* can modulate the local immune response in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2018; 109: 549–60.
24. Fang RL, Chen LX, Shu WS, et al. Barcoded sequencing reveals diverse intrauterine microbiomes in patients suffering with endometrial polyps. *Am J Transl Res* 2016; 8: 1581–92.
25. Verstraelen H, Vilchez-Vargas R, Desimpel F, et al. Characterisation of the human uterine microbiome in non-pregnant women through deep sequencing of the V1–2 region of the 16S rRNA gene. *PeerJ* 2016; 4: e1602.
26. Mitchell CM, Haick A, Nkwopara E, et al. Colonization of the upper genital tract by vaginal bacterial species in nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212: 611.e1–9.
27. Fang RL, Chen LX, Shu WS, et al. Barcoded sequencing reveals diverse intrauterine microbiomes in patients suffering with endometrial polyps. *Am J Transl Res* 2016; 8: 1581–92.
28. Moreno I, Cicinelli E, Garcia-Grau I, et al. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218: 602.e1–16.
29. Tortorella C, Piazzolla G, Matteo M, et al. Interleukin-6, interleukin-1 β , and tumor necrosis factor α in menstrual effluents as biomarkers of chronic endometritis. *Fertil Steril* 2014; 101: 242–7.
30. Kitaya K, Yasuo T. Aberrant expression of selectin E, CXCL1, and CXCL13 in chronic endometritis. *Mod Pathol* 2010; 23: 1136–46.
31. Lee SK, Kim CJ, Kim DJ, Kang JH. Immune cells in the female reproductive tract. *Immune Neww* 2015; 15: 16–26.
32. King A. Uterine leukocytes and decidualization. *Hum Reprod Update* 2000; 6: 28–36.
33. Matteo M, Cicinelli E, Greco P, et al. Abnormal pattern of lymphocyte subpopulations in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol* 2009; 61: 322–9.
34. Wu D, Kimura F, Zheng L, et al. Chronic endometritis modifies decidualization in human endometrial stromal cells. *Reprod Biol Endocrinol* 2017; 15: 16.
35. Di Pietro C, Cicinelli E, Guglielmino MR, et al. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. *Am J Reprod Immunol* 2013; 69 (5): 509–17.
36. Pinto V, Matteo M, Tinelli R, et al. Altered uterine contractility in women with chronic endometritis. *Fertil Steril* 2015; 103: 1049–52.
37. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines: Pelvic Inflammatory Disease (PID). Centers for Disease Control and Prevention. June 4, 2015.
38. Юдина С.М. Цитокиноterapia в клинической практике. *Человек и его здоровье*. 2005; 1: 57–61 [Iudina S.M. Tsitokinoterapiia v klinicheskoi praktike. *Chelovek i ego zdorov'e*. 2005; 1: 57–61 (in Russian)].
39. Дядина К.С., Земсков А.М., Бережнова Т.А. и др. Перспективы иммунотерапии гнойно-воспалительных заболеваний. *Вестник новых медицинских технологий*. 2020; 14 (2): 81–9 [Diadina K.S., Zemskov A.M., Bezezhnova T.A., et al. Perspektivy immunoterapii gnoino-vozpалitel'nykh zabolevaniy. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii*. 2020; 14 (2): 81–9 (in Russian)]. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16625
40. Хромова С.С., Ахмедов Х.Б. Комплексная терапия у пациентов со смешанными хламидийно-микоплазменными инфекциями. *European Research*. 2016; 3: 88–90 [Khromova S.S., Akhmedov Kh.B. Kompleksnaia terapiia u patsientov so smeshannymi khlamidiino-mikoplazmennymi infektsiyami. *European Research*. 2016; 3: 88–90 (in Russian)].
41. Хакназарова М.А. Эффективность применения цитокинов при лечении послеродового эндометрита у пациенток с инфекцией, передающейся половым путем. *Вестник Авиценны*. 2010; 4: 86–91 [Khaknazarova M.A. Effektivnost' primeneniia tsitokinov pri lechenii poslerodovogo endometrita u patsientok s infektsiei, peredaiushcheisia polovym putem. *Vestnik Avitsenny*. 2010; 4: 86–91 (in Russian)].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Радзинский Виктор Евсеевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, засл. деят. науки РФ. E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4956-0466

Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru

Токтар Лилия Равильевна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: toktarly@yandex.ru

Михалева Людмила Михайловна – д-р мед. наук, проф., дир. ФГБНУ «НИИ морфологии человека». E-mail: mikhalevalm@yandex.ru

Силантьева Елена Сергеевна – д-р мед. наук, зам. глав. врача по реабилитации КГ «Лапино». E-mail: e.silantieva@mcclinics.ru

Орехов Роман Евгеньевич – ассистент каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: romanorekhov@yandex.ru

Семенов Павел Александрович – аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: x.pavel.semenov.x@gmail.com

Лагутина Елена Владимировна – аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: lagutina_e.v@mail.ru

Victor E. Radzinsky – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, People's Friendship University of Russia. E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4956-0466

Mekan R. Orazov – D. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia. E-mail: omekan@mail.ru

Liliia R. Toktar – Cand. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia. E-mail: toktarly@yandex.ru

Liudmila M. Mikhaleva – D. Sci. (Med.), Prof., Research Institute of Human Morphology. E-mail: mikhalevalm@yandex.ru

Elena S. Silant'eva – D. Sci. (Med.), Lapino Clinical Hospital. E-mail: e.silantieva@mcclinics.ru

Roman E. Orekhov – Assistant, People's Friendship University of Russia. E-mail: romanorekhov@yandex.ru

Pavel A. Semenov – Graduate Student, People's Friendship University of Russia. E-mail: x.pavel.semenov.x@gmail.com

Elena V. Lagutina – Graduate Student, People's Friendship University of Russia. E-mail: lagutina_e.v@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.10.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.02.2021