

УДК 618.14–002–07–08

**БЕСПЛОДИЕ КАК СЛЕДСТВИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ
СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ МАТКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)****Блесманович А.Е., Алехина А.Г., Петров Ю.А.***ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Ростов-на-Дону,
e-mail: fortis.petrov@gmail.com*

Хронический эндометрит (ХЭ) – одна из самых изучаемых патологий в акушерско-гинекологической практике настоящего времени в связи с высокой частотой выявляемости данной болезни у женщин фертильного периода и большим значением поражения внутренней оболочки матки в генезе женского бесплодия. Доказано, что поражение слизистой оболочки матки при ХЭ сопровождается рецепторной неполноценностью, изменением микроциркуляторного русла и фиброзными изменениями в месте поражения, вызывающими ишемию матки, а это в свою очередь провоцирует ангиогенез и склерозирование. Продолжительное действие антигенов заканчивается ее функциональным перенапряжением, истощением и прогрессированием аутоиммунных процессов, еще более отрицательно воздействующих на ткани. Детально изучено влияние хронического эндометрита в патогенезе снижения фертильной способности женщин, рассмотрены основные нарушения во внутренней оболочке матки при ХЭ, нарушения местного иммунитета, рецепторов и локальной гемодинамики.

Ключевые слова: эндометрий, хронический эндометрит, стерильность женщины, невынашивание, плацентарная недостаточность, рецепторный аппарат, альфа-2–микроглобулин фертильности.

**INFERTILITY AS A CONSEQUENCE OF CHRONIC ENDOMETRITIS
(LITERATURE REVIEW)****Basmanova A.E., Alekhina A.G., Petrov Y.A.***Rostov State Medical University of Health Service Ministry, Rostov-on-Don,
e-mail: fortis.petrov@gmail.com*

Chronic endometritis (CE) is one of the most studied pathologies in obstetric-gynecologic practice of the present time in connection with a high frequency of detection of this disease in women fertile period and a large value of the destruction of the inner lining of the uterus in the Genesis of female infertility. It is proved that the lesion of the mucous membrane of the uterus during HO is accompanied by receptor deficiency, changes in the microvasculature and gobarznymi changes in the site of the lesion causing ischemia of the uterus, and this in turn triggers angiogenesis and hardening. Lasting effect antigenov the end of her functional overstrain, depletion and progression of autoimmune processes, more negatively affecting tissue. Studied the impact of chronic endometritis in the pathogenesis of the reduction of reproductive ability of women, considered the main violations in the inner lining of the uterus during HAE, of the violation of local immunity, receptors and local hemodynamics.

Keywords: endometrium, chronic endometritis, infertility, women, pregnancy loss, placental insufficiency, receptor apparatus, alpha-2–microglobulin fertility

Деторождение и супружество тесно взаимосвязаны. Вступление в брак преследует цель реализации прежде всего детородной функции для продолжения вида. Невозможность рождения ребенка в семье считается одним из самых огорчительных моментов для супругов и родственников [25]. Как правило, бесплодие является причиной мучительных душевных переживаний переживаний обоих супругов и тяжелым испытанием для супружеского. Лечение стерильности накладывают на врача особое терпение, духовность и сострадание. Это тяжелая и продолжительная работа, накладывающая на врача необходимость всесторонних знаний и умений в различных направлениях медицины.

Причины женского бесплодия многочисленны, но все чаще врачи сталкиваются с так называемым маточным фактором сте-

рильности у пациенток [12]. И в первую очередь это хронический эндометрит [10,22].

По данным Шишкановой О.Л. [24], пациентки с хроническим воспалением слизистой оболочки матки в общей когорте женщин фертильного возраста дают 82,9%. А в 60,4% наблюдений выявляется стерильность: в 24,8% первичная стерильность, в 35,6% – вторичная, с неудовлетворительными пробами экстракорпорального оплодотворения и введения зародышей в прошлом у 59,9% пациенток [8,13,24].

Работы последнего десятилетия доказали, что при воспалительном поражении эндометрия, имеющем затяжной характер, возникают нарушения иммунитета в локальном плане [19]. Во внутреннем слое матки имеется много клеток, участвующих в иммунных реакциях, предоставляющих соответственно огромный смысл для им-

мунного контакта оплодотворенной яйцеклеткой и слизистой оболочке матки, предоставления нормального микроокружения для внедрения эмбриона и образования плаценты, что происходит в более поздние сроки [15]. Наиболее многочисленной популяцией являются клетки-эффекторы клеточного иммунитета, крупные гранулированные лимфоциты, несущие маркеры CD 56. Доля этих клеток в секреторную фазу почти в 10 раз превышает их количество в пролиферативную фазу, что соответственно составляет 60–70% и 8%. Цитотоксическая активность NK снижается при условии их перемещения во внутреннюю оболочку матки и экспрессируют рецепторы, связывающиеся с главным комплексом гистосовместимости G (HLA-G). Это происходит при влиянии гормона беременности в случае наличия условий физиологической гестации. NK также секретируют интерферон-гамма, предназначенный преобразовывать сосудов матки при беременности, а к тому же обладающий иммуномодулирующим действием.

Иммунологическая реакция организма матери в физиологических условиях осуществляется через Т-хелперы 2 порядка, которые продуцируют интерлейкины (IL-3, 4, 10, 13), являющиеся регуляторными [9,22]. Имеется взаимосвязь между снижением количества прогестероновых рецепторов при ХЭ и уменьшением Т-лимфоцитов, обладающих цитотоксическим действием, вследствие чего снижается продукция PIBF, но одновременно с этим увеличивается количество активных натуральных киллеров. В сложившихся условиях происходит усиление эмбриотоксического ответа, что является следствием того, что к иммунокомпетентным клеткам матери присоединяются лимфокинактированные киллеры (LAK), которые несут маркеры CD56 и CD16. Происходит увеличение концентрации провоспалительных цитокинов, что влечет за собой активацию протромбиназы, в результате чего образуются гематомы, в зоне воспаления возникает нарушение в микроциркуляторном русле, наблюдаются тромбозы, что и приводит к самопроизвольному выкидышу. Если этого не происходит, то в последствии может наблюдаться нарушение функции плаценты на фоне снижения кровотока в системе «мать-плацента-плод».

При нарушении микроциркуляции в патологическом очаге наблюдается ишемизация, активирующая ангиогенез и механизмы фиброобразования. Длительное раздражение иммунитета антигенами вызывает перегрузку и последующее истощение ее функции и прогресса реакций аутоиммун-

ного типа, которые дополнительно вызывают морфологические и функциональные нарушения ткани. Следовательно, возникает порочный круг и механизм постоянно прогрессирует [7,14]. При затяжном течении воспаления внутренней оболочки матки наблюдается недостаточность рецепторного аппарата.

Котиковым А.Р. и соавт. [10] было доказано, что степень эксплицированности воспаления находится в обратной зависимости со степенью выраженности рецепторов к эстрогену (ER) и прогестерону (PR). То есть, чем выше степень воспаления, тем меньше экспрессия рецепторов ER, PR и Ki-67 (маркер быстрой пролиферации) в эндометрии, что вызывает бесплодие само по себе в отсутствие других факторов. Дальнейшее изучение этой проблемы показало, что имеется зависимость экспрессии ER и PR от фазы менструального цикла (МЦ). На 6–9 день МЦ происходит инфильтрация лейкоцитами стромального и железистого компонентов эндометрия, вследствие чего увеличивается экспрессия обоих типов рецепторов (ER и PR), что наблюдается на начальных стадиях воспаления. На 19–22 день МЦ в матке идет стадия пролиферации, выявляется уменьшение активности PR, а степень экспрессии ER остается неизменным. Если же имеются локальные склеротические изменения слизистой матки, то экспрессия PR резко снижается на фоне стабильно умеренной выраженности экспрессии ER на всем протяжении МЦ.

Петров Ю.А. [16,18] выделяет несколько гистологических типов ХЭ и рассматривает изменение рецепции слизистой оболочки матки с этой позиции. Так если в железистом компоненте преобладает экспрессия ER на фоне низкой экспрессии PR, то это гиперпластический гистотип. В случае повышения активности ER в клетках желез и снижения – в строме при нормальной экспрессии рецепторного аппарата прогестерона-гипопластический. Таким образом, вышеперечисленные изменения могут быть одной из причин нарушения рецептивности [5].

В норме максимальная выраженность эстрогеновых и прогестероновых рецепторов совпадает с моментом овуляции, что приходится на середину МЦ. При хроническом воспалении слизистой оболочки матки пик сдвигается на последнюю стадию пролиферации [8,22].

А 2-микроглобулин фертильности (АМГФ) продуцируется в железистой ткани матки (и в слизистой оболочке матки), обладает мощнейшей способностью подавлять очаговый иммунитет, защищает хориальную оболочку и зародыш от иммунной

реакции женщины посредством ингибирования активность CD 56 и Т-клеток, торможения развитие стресс-реакции, повышение продукции интерлейкина 6.

При хронических процессах в слизистой оболочке матки с наличием признаков воспаления (лейкоцитарная инфильтрация, увеличение концентрации биологически активных веществ и др.) нарушается циклическая перестройка структуры эндометрия, его функция, в результате чего снижается выработка репродуктивных факторов (АМГФ и др.), происходит срыв адаптации и последствие в виде отсутствия нормальных условий для возникновения и прогрессирования беременности, в том числе и при использовании ВРТ [5,6].

Воспаление слизистой оболочки матки с хроническим течением характеризуется почти четырехкратным уменьшением концентрации LIF (лейкемия-ингибирующий момент), который является важнейшим составляющим регуляции процессов прикрепления и внедрения зародыша. Это возможно способствует неполноценной nidации яйцеклетки [4].

Хмельницкий О.К. (1994) считает, что нервная регуляция также оказывает свое воздействие на прогрессирование бесплодия при ХЭ. Возникает патологическая афферентация в структуры ЦНС от рецепторных составляющих слизистой оболочки матки. Вследствие этого снижается продукция гормонов яичниками за счет изменения в гипоталамус-гипофиз-гонадной системе, и, как исход всех вышеперечисленных процессов, нарушается выход яйцеклетки. Изменение функционирования яичников может происходить рефлекторной дуге, которая замыкается в масштабах органов репродукции, кроме того имеют значение дистрофические и фиброзные составляющие, локализованные в яичниках и маточных трубах [3].

Воспаление при ХЭ охватывает функциональный и камбиальный слой, также не редко нарушается и мышечный слой [1].

По мнению некоторых авторов [13,24], в 73% случаев у пациенток с хроническим воспалением слизистой оболочки матки и бесплодием нарушается гемодинамика в маточной системе кровообращения. Это проявляется, в первую очередь, уменьшением количества капилляров, которые являются главным составляющим в обмене питательными веществами и оксигенации тканевых структур. Эта патология компенсируется изменением морфологии сосудистой сети, что препятствует нормальному движению крови и вызывает увеличенное сопротивление кровотоку. В этом случае

диагностируется активация функций фибробластов, синтезирующих компоненты соединительной ткани, и как следствие наблюдается развитие склероза стромальной составляющей, фиброз спиральных артерий и образование значительного числа артерий капиллярного вида. Инструментально это устанавливается как гипоплазия эндометрия в период наибольшей рецептивности (способности слизистой оболочки матки принять бластоцисту), сочетающаяся со снижением гемодинамических процессов в матке. Изменение движения крови в капиллярах МЦР слизистой оболочки вызывает недостаточность кровоснабжения органов.

В воспалительном очаге повышается концентрация оксидантов, источником которых являются стимулированные макрофаги, и запускается перекисное окисление липидов, из-за чего повреждаются мембраны клеток.

У женщин с хроническим эндометритом выявляется повышение концентрации ингибиторов, а также активаторов процесса образования новых сосудов в цервикальном канале, что является следствием повышения в матке количества эндотелиального механизма роста А, являющегося основным и самым мощным регулятором ангиогенеза, эндотелиального фактора развития Р-1 и эндотелиальной составляющей роста Р-2 относительно должных показателей в 3,5, 2,8 и 2,7 раз соответственно. Также имеется дисбаланс между факторами развития: происходит рост числа эндотелиальной составляющей роста А в 2,7 раза и понижения количества эндотелиальной составляющей роста Р-2 (растворимого рецептора к эндотелиальному фактору развития А) в 10 раз. Исходя из этого можно сделать вывод, что происходит рост проангиогенной активности в плазме крови [14,17].

Учитывая все вышеизложенное, важно отметить, что высокая частота встречаемости данной патологии в совокупности с малосимптомным течением и как следствие этого

поздней постановкой диагноза является значительной и серьезной проблемой гинекологии XXI века. ХЭ вызывает интерес не только с медицинской точки зрения, но и с социальной, так как является частой причиной бесплодия и репродуктивных потерь [2].

Список литературы

1. Балханов Ю.С. Возможности восстановления морфофункциональной способности эндометрия у женщин с невынашиванием беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь, 2009. – 23 с. 2. Бойчук Н.В. Особенности предгравидарной подготовки, течение беременности и ро-

дов у женщин с привычным невынашиванием на фоне хронического эндометрита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Иркутск, 2008. – 25 с.

3. Боровкова Л.В. Электромагнитная терапия в предгравидарной подготовке больных с хроническим эндометритом / Л.В. Боровкова, В.П. Замыслова // Актуальные вопросы и перспективы развития медицины: Материалы III международной конференции. – Нижний Новгород, 2016. – С. 20–21.

4. Боровкова Л.В., Артифексова А.А., Колобова С.О. Влияние СКЭНАР-терапии на течение беременности, родов, состояние новорожденного и ребенка первого года жизни у женщин с невынашиванием беременности инфекционного генеза // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – № 2. – С. 53–57.

5. Боровкова Л.В. Влияние препарата иммуновит на состояние клеточного иммунитета при невынашивании беременности инфекционного генеза / Л.В. Боровкова, С.О. Колобова // Медицинский альманах. – 2010. – № 2. – С. 174–176.

6. Боровкова Л.В. Влияние СКЭНАР-терапии на систему противовоспалительных цитокинов при невынашивании беременности инфекционного генеза / Боровкова Л.В., Колобова С.О. // Медицинский альманах. – 2008. – №2. – С. 150–153.

7. Вдовиченко Ю.П. Использование сочетанной терапии для лечения хронического эндометрита после длительного нахождения внутриматочных контрацептивов / Вдовиченко Ю.П., Лещева Т.В. // Репродуктивное здоровье женщины. 2005. №4 (24). С. 147–148.

8. Данусевич И.Н. Частота встречаемости хронического эндометрита у женщин с различными вариантами репродуктивных нарушений // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН-2013.-№4(92).-С.18–20. 9. Козырева Е. В. Иммуногистохимические особенности хронического эндометрита при бесплодии и невынашивании беременности (обзор литературы) / Е.В. Козырева, Л.Ю. Давидян // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2015. – №4(36). – С.124–131. 10. Котиков А. Р. Хронический эндометрит и нарушения репродукции / А.Р. Котиков, В.А. Хоржевский // Сибирское медицинское обозрение. – 2005. – №4 (37). 11. Лызикова Ю.А. Хронический эндометрит как причина нарушений репродуктивной функции у женщин // Проблемы здоровья и экологии. – 2015. – №3(45). – С. 9–16.

12. Петров Ю.А. Современные представления о проблеме искусственного прерывания беременности (обзор литературы) / Ю.А. Петров, Т.Ю. Байкулова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – №8–5. – С.727–731.

13. Петров Ю.А. Информированность студентов медицинского ВУЗа в вопросах контрацепции // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований – 2016. – №5–5. – С. 751–753.

14. Петров Ю.А. Иммуногистологические аспекты патогенеза хронических воспалительных заболеваний женских половых органов / Ю.А. Петров, И.Г. Арндт, Е.М. Галущенко // Молодой ученый. – 2016. – №22–1 (126). – С.25–26.

15. Петров Ю.А. Информативность гистероскопии в диагностике хронического эндометрита при ранних репродуктивных потерях // Фундаментальные исследования. – 2012. – №1–1. – С.85–88.

16. Петров Ю.А. Хронический эндометрит в репродуктивном возрасте: этиология, патогенез, диагностика, лечение, профилактика: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2012. – 47с.

17. Петров Ю.А. Результаты иммуно-микробиологической составляющей в генезе хронического эндометрита // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета – 2011. – №3. – С.50–53.

18. Петров Ю.А. Современные подходы к лечению хронического эндометрита у женщин с ранними репродуктивными потерями // Владикавказский медико-биологический вестник. – 2011. – Т. XIII; №20–21. – С.42–46.

19. Петров Ю.А. Нюансы иммунологической перестройки при хроническом эндометрите // Валеология. – 2011. – №4. – С. 44–50.

20. Радзинский В.Е. Патогенетические особенности макротипов хронического эндометрита / В.Е. Радзинский, Ю.А. Петров, Е.А. Калинина, Д.В. Широкова, М.Л. Полина // Казанский медицинский журнал. – 2017. – Т.98; №1. – С.27–34.

21. Рыбалка А.Н. Хронический эндометрит: пути решения проблемы (обзор литературы) / А.Н. Рыбалка, А.Н. Сулима, Е.К. Яковчук, М.А. Дига // Современная медицина: актуальные вопросы. – 2016. – №54–55. – С. 14–23.

22. Рудакова Е.Б. Хронический эндометрит: от совершенствования диагностического подхода до оптимизации лечения / Е.Б. Рудакова, С.И. Мозговой, М.А. Пилипенко, О.М. Бурова, А.А. Лузин, О.Н. Богданова, А.О. Лобода // Лечащий врач. – 2008. – №10. – С.35.

23. Цаллагова Л.В. Роль хронического эндометрита в генезе бесплодия / Л.В. Цаллагова, И.В. Кабулова, И.А. Золотова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – №4(146). – С.131–136.

24. Шишканова О.Л. Оптимизация тактики лечения хронического эндометрита у пациенток с нарушением репродуктивной функции с использованием импульсной электро-терапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008. – 25 с.

25. Юнда И.Ф. Бесплодие в супружестве. – Киев: Здоровье, 1990. – 463 с.

26. Яковчук Е.К. Хронический эндометрит: современное состояние проблемы, основные аспекты патогенеза, влияние на репродуктивную функцию / Е.К. Яковчук, А.Н. Сулима, А.Н. Рыбалка, М.А. Дига, С.С. Аникин, С.А. Симачева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – Т.16. – № 5. – С. 37–41.