



# СКРЫТЫЕ ПРИЧИНЫ РЕПРОДУКТИВНЫХ НЕУДАЧ

Вирусные инфекции в развитии хронического эндометрита



**Авторы:** Наталья Игоревна **Тапильская**, докт. мед. наук, проф., ведущий науч. сотрудник отделения ВРТ НИИ АГиР им. Д.О. Отта, проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом детской и подростковой гинекологии СПбГПМУ; Александр Мкртичевич **Гззян**, докт. мед. наук, руководитель отделения ВРТ того же института, проф. кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета СПбГУ; Игорь Юрьевич **Коган**, докт. мед. наук, проф., член-корр. РАН, директор того же института (Санкт-Петербург)

Женщина с **бесплодием** или **привычным невынашиванием** беременности — это всегда «трудный пациент». Долгая и педантичная работа врача зачастую не приносит желаемого результата. Иногда все мыслимые исследования проведены — исключены гормональные, инфекционные, генетические, анатомические и «мужские» факторы, а решить проблему не удаётся. В ряде случаев, и это большая удача, можно установить причину — **хронический эндометрит (ХЭ)**. В некоторых ситуациях для этого требуется использование новых тест-систем, позволяющих выявить **вирусную природу** субклинического воспаления матки.

**В** большинстве случаев ХЭ — **следствие** травмы матки, затрагивающей также базальный слой эндометрия. Основной вклад в патогенез заболевания вносит **инокуляция микробиоты** в глубокие слои внутренней оболочки вследствие кюретажа при искусственном аборте или

**каскада тканевых изменений** после перенесённого послеродового эндометрита.

Долгое время значение ХЭ оставалось **неопределённым** в силу скудной, неспецифической или отсутствующей симптоматики, что не позволяло определить его распространённость. Современ-

ные оценки встречаемости этого заболевания варьируют от 0,2 до 66,3%, составляя в среднем 14%<sup>1</sup>. Такой широкий диапазон можно объяснить различием критериев диагностики, гетерогенностью исследуемых групп пациенток и небольшими объёмами выборок.

## Недооценённая медицинская проблема

К настоящему времени стало очевидно, что ХЭ, которым в 76–88% случаев страдают женщины **гетерогенного возраста**, значительно повышает риск неблагоприятных репродуктивных исходов. По результатам японского обзора 2019 года, при **бесплодии субклиническое воспаление эндометрия** обнаруживают у 2,8–56,8% пациенток, при привычном невынашивании — у 9,3–67,6%, а при повторных неудачах ЭКО — у 14–67,5%<sup>4</sup>. ХЭ может быть одной из причин неэффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Он также ассоциирован с повышением частоты аномальных маточных кровотечений, нарушением сократительной активности матки и снижением качества жизни в целом<sup>2,3,20</sup>.

Распространённость ХЭ имеет **тенденцию к увеличению**, что обусловлено в первую очередь такими социокультурными факторами современного общества, как раннее начало половой жизни, частая смена партнёров (что, несомненно, повышает риск ИППП), откладывание беременности и/или родов. Свой «медицинский» вклад вносит широкое (в ряде случаев — необоснованное) использование **внутриматочных манипуляций**.

**Факторы риска ХЭ** включают<sup>6</sup>:

- инвазивные манипуляции в полости матки (артифициальный аборт, гистероскопия, диагностическое выскабливание, биопсия эндометрия, гистеросальпингография, введение внутриматочных контрацептивов, искусственная инсеминация, ЭКО и др.);
  - инфекционно-воспалительные осложнения родов;
  - вагиниты;
  - воспалительные и анатомические изменения шейки матки;
  - бактериальный вагиноз;
  - оперативные вмешательства на органах малого таза;
  - ВИЧ-инфекцию.
- К **особенностям ХЭ** на современном этапе относят<sup>5,26</sup>:
- отсутствие или невыраженность симптоматики;
  - изменение этиологической структуры с увеличением значимости **условно-патогенной микрофлоры и вирусов**;
  - рост резистентности к традиционным методам лечения;
  - несоответствие клинических проявлений и данных осмотра морфологическим изменениям в органе;
  - волнообразнопрогрессирующее течение, ведущее к нарастающему во времени повреждению эндометрия за счёт каскадных вторичных перестроек ткани;
  - длительные сроки и высокую стоимость лечения.

Формирование синехий и склерозирование полости матки, нарушение менструального цикла (МЦ), развитие гипер- или гипопластических процессов, невынашивание беременности и бесплодие, неудачи ЭКО — **серьёзность последствий ХЭ** для репродуктивной сферы очевидна. Более того, при ХЭ формируется состояние, получившее в научной литературе название **«синдром тонкого эндометрия»**. На сегодняшний день это — «репродуктивный тупик», возможный выход из которого — использование клеточных технологий. Впрочем, оценка их эффективности пока находится на этапе накопления научных знаний.

## Бесплодие и его преодоление

Проблема infertility не только не утратила актуальности, напротив, стала одной из наиболее серьёзных медико-социальных и демографических задач современности.

Известно, что **частота бесплодных браков** в России колеблется от 17,2 до 24% в зависимости от региона<sup>27</sup>. Такое широко распространённое состояние, как женская infertility, многолико — согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра его подразделяют на **семь подтипов**. Впрочем, один из них не имеет прямого отношения к здоровью пациентки — это ситуация, когда ненаступление беременности обусловлено мужскими факторами.

- N97.0. Женское бесплодие, связанное с отсутствием овуляции.
- N97.1. Женское бесплодие трубного происхождения (связанное с врождённой аномалией маточных труб или трубной непроходимостью).
- N97.2. Женское бесплодие маточного происхождения (связанное с врождённой аномалией матки, дефектами имплантации яйцеклетки).
- N97.3. Женское бесплодие цервикального происхождения.
- N97.4. Женское бесплодие, связанное с мужскими факторами.
- N97.8. Другие формы женского бесплодия.
- N97.9. Женское бесплодие неуточнённое.

Некоторые из приведённых выше вариантов бесплодия невозможно преодолеть без **применения ВРТ**. По данным Российской ассоциации репродукции человека (РАРЧ), количество циклов вспомогательной репродукции ежегодно увеличивается, достигнув в 2016 году **более 120 тыс.**<sup>28</sup>, — опередив Испанию, наша страна стала европейским лидером.

Тем не менее статистика неумолима — показатель частоты наступления беременности при ЭКО составляет около 30–35%. Учитывая, что бесплодные женщины всё чаще прибегают к ВРТ лишь в позднем репродуктивном возрасте, на её заметное повышение рассчитывать не стоит. Каждый год количество российских пациенток с неудачами циклов ВРТ в анамнезе увеличивается на десятки тысяч, и это обратная сторона нашего первенства в Европе.

Неудача ЭКО — лишь один из аспектов **неблагоприятных репродуктивных исходов**, которые включают также случаи неразвивающейся беременности и самопроизвольных выкидышей, а это 10–25% от общего числа гестаций<sup>29</sup>. Нередко все они присутствуют в анамнезе одной-единственной бесплодной пациентки, как и **артифициальные аборты** — несмотря на тенденцию к снижению количества последних в России, в 2017 году Росстат зарегистрировал 779,8 тыс. Такие женщины часто встречаются в практике акушера-гинеколога.

## Заглянем внутрь

Как указано выше, **симптомы ХЭ** отсутствуют или крайне скудны и неспецифичны. Они могут включать в себя тазовую боль различной интенсивности, дисменорею, диспареунию, лейкоорею. Ещё раз отметим, что заболевание часто протекает латентно<sup>7</sup>. В силу невыраженных клинических проявлений и принятого подхода к изучению этого патологического состояния диагностика ХЭ основана на лабораторных методах.

«золотой стандарт» диагностики ХЭ — морфологическое и иммуногистохимическое исследование ткани эндометрия, обычно полученной путём аспирационной биопсии с помощью специального катетера «Пайпель». Стоит также отметить, что в отличие от диагностического выскабливания этот подход **не травматичен** для слизистой оболочки матки, к тому же процедура не требует дилатации цервикального канала и ассоциирована с минимальным дискомфортом для пациентки. Аспирацию выполняют в фазу пролиферации, обычно на 7–10-й день менструального цикла.

Но даже **иммуногистохимическое исследование** — лишь качественно-количественная фиксация итоговой реакции иммунной системы на **цепь ранее случившихся событий**, да и то в определённое мгновение жизни организма. Единых диагностических критериев ХЭ пока **не существует**, однако большинство источников сходится в том, что основной маркер хронического воспаления — присутствие в эндометрии **плазматических клеток**. Плазмциты выявляют при гистологическом или иммуногистохимическом исследовании. В последнем случае в качестве маркера ХЭ используют **синдекан 1 (CD138+)** — трансмембранный белок плазматических клеток. При ХЭ также отмечен повышенный локальный уровень фактора дифференцировки их предшественников, В-лимфоцитов, — интерлейкина-6 (ИЛ-6)<sup>2,8</sup>.

Помимо этого в эндометрии накапливаются Т- и НК-лимфоциты, нейтрофилы, макрофаги и моноциты, которые вместе с плазматическими клетками и фибробластами зачастую формируют наблюдаемые при **гистологическом исследовании** инфильтраты вокруг желёз функционального слоя. Эти клетки выделяют большое количество **провоспалительных цитокинов и факторов роста** при повышении уровня секреторного иммуноглобулина А и снижении продукции интерферонов (ИФН) α и γ. Для реализации подобных реакций важна роль продолжительного воздействия инфектов на такие элементы врождённого иммунитета, как толл-подобные рецепторы (TLR); их активация запускает самоподдерживающийся **аутоиммунный** патологический процесс<sup>2,9</sup>.

Такой несбалансированный иммунный ответ не способен полностью элиминировать инфекции и ограничить бактериально-вирусную колонизацию, что способствует поддержанию субклинического воспаления и **невозможности** полного восстановления ткани. Это в свою очередь ведёт к нарушению циклической трансформации и рецептивности эндометрия, снижению секреции гликоделина и маркера пролиферации Ki-67, выраженной экспрессии проапоптотического белка СРР32 и отставанию развития пиноподий<sup>24,32</sup>.

Для ХЭ также характерны очаговые склеротические изменения слизистой оболочки матки под действием хронического воспаления и/или в результате длительной персистенции инфектов. Это следствие изменения профиля экспрессии генов: современные исследования продемонстрировали, что **продукты жизнедеятельности микроорганизмов** способны «включать/выключать» некоторые из них посредством эпигенетических механизмов<sup>10</sup>.

**Склероз и фиброз** тканей эндометрия — результат «включения» активирующихся в условиях гипоксии генов, что приводит к избыточной пролифера-

ции фибробластов, и «выключения» генов, влияющих на **ангиогенез**<sup>41</sup>. У 73% пациенток с ХЭ и репродуктивными расстройствами выявляют **изменения гемодинамики** в сосудах матки и малого таза. Дефицит капиллярных сетей вызывает компенсаторную васкулярную извилистость и, как следствие, повышенное сопротивление кровотоку.

В результате прогрессируют фиброз стромы и склероз артерий, ишемия и гипоксия эндометрия. В таких условиях макрофаги продуцируют большое количество **активных форм кислорода**, вызывающих перекисное окисление липидов и повреждение клеточных мембран. Кроме того, провоспалительные цитокины активируют **протромбиназу**, что может привести к тромбозам, инфарктам и отслойке трофобласта при наступившей беременности<sup>11,12</sup>.

Упомянутые выше изменения гемодинамики при ХЭ можно выявить при **доплерографии**. В диагностике ХЭ используют и такие традиционные исследования женской репродуктивной системы, как **УЗИ и гистероскопия**. Они менее точны, однако также могут предоставить клиницисту полезную информацию<sup>22,30,23</sup>.

Трансвагинальное УЗИ и доплерография при ХЭ позволяют выявить такие признаки, как<sup>2,7</sup>:

- дефицит кровенаполнения;
- повышение сосудистого тонуса;
- нарушение капиллярного кровотока;
- затруднение венозного оттока;
- гематометра;
- гиперэхогенные образования в эндометрии;
- неровность линии смыкания и асимметрия передней и задней стенок матки;
- синехии;
- несоответствие толщины эндометрия фазе МЦ;
- пузырьки газа в полости матки.

Основными **гистероскопическими** проявлениями ХЭ считают сочетание гиперемии эндометрия, отёка стромы и наиболее патогномоничного признака — микрополипов<sup>21</sup>. В целом внутриматочные вмешательства при этом заболевании **нежелательны**, поскольку могут стать источником вторичного инфицирования; тотальный кюретаж не рекомендован из-за высокого риска обострения воспаления и развития синдрома Ашермана<sup>2,7,13</sup>.

[ Симптомы хронического эндометрита отсутствуют или крайне неспецифичны. Они могут включать в себя тазовую боль, дисменорею, диспареунию, лейкоорею и признаки раздражения мочевого пузыря. ]

## И здесь вирусы: лечить, нельзя помиловать

На ранних этапах изучения ХЭ его основными этиологическими агентами считали *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae*. Дальнейшие исследования показали, что не меньшую роль играют неспецифические бактерии: *Streptococcus spp.*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus spp.*, *Corynebacterium* и *Mycoplasma/Ureaplasma spp.* Отдельное место в развивающихся странах занимает *Mycobacterium tuberculosis*. И лишь в последнее время стало ясно, что у **большинства пациенток** значимое участие в развитии воспаления слизистой оболочки матки принимают **вирусы** — как самостоятельно, так и в ассоциации с другими микроорганизмами<sup>2,4,6</sup>.

Поскольку проблематику вирусного ХЭ начали изучать относительно недавно, посвящённые этому состоянию публикации немногочисленны и описывают разнородные группы пациенток. Однако они уже позволяют увидеть вполне определённую картину — **основными** «бесклеточными агрессорами» можно назвать семейство **герпесвирусов** (вирус Эпштейна—Барр, цитомегаловирус, вирусы простого герпеса). В эндометрии также обнаруживают вирус папилломы человека, энтеровирусы (в частности, Коксаки А и В) и аденовирусы<sup>2,14,15</sup>.

Как показало недавнее российское исследование, вирусные ХЭ имеют **ряд отличий** от бактериальных. Их характеризуют выраженный иммунный компонент воспалительной реакции (о чём свидетельствует значительное количество иммунокомпетентных клеток в очаге) и тенденция к развитию фиброзных и гиперпластических изменений ткани<sup>14</sup>.

Несмотря на наличие общих черт, вирусные ХЭ имеют различные **морфологические особенности** в зависимости от этиологии. Так, **цитомегаловирус** производит цитопатический эффект на железистый эпителий и эндотелий сосудов. Он также может вызывать гранулёматозное воспаление<sup>16</sup>. **Вирусы простого герпеса** тропны к железам и строме эндометрия; они чаще всего вызывают заболевание в послеродовом периоде. Гистологические особенности ХЭ, вызванного **вирусом папилломы человека**,



© РИЗНИКОВ А. А. / ФОТОПОРТФОЛ ИИИ

[ Для вирусных ХЭ характерны выраженный иммунный компонент воспалительной реакции (много иммунокомпетентных клеток в очаге) и тенденция к развитию фиброзных и гиперпластических изменений ткани. ]

схожи с изменениями в клетках шейки матки при папилломавирусной инфекции, включая эндометриальную плоскоклеточную метаплазию<sup>16</sup>.

В 2016 году итальянские исследователи получили данные о **вирусе герпеса человека типа 6А** (HHV-6A), вызывающего детскую розеолу и принимающего участие в развитии таких заболеваний, как пневмонит, миокардит, рассеянный склероз, поражение печени, синдром лекарственной гиперчувствительности, аутоиммунные расстройства и одна из форм ходжкинской лимфомы<sup>17</sup>.

HHV-6, как и прочие герпесвирусы, обладает спектром механизмов, позволяющих «уклоняться» от иммунного ответа. Этот тип способен **стимулировать эффекторы врождённого иммунитета** — секрецию таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-1β, фактор некроза

опухолей (ФНО) α и ИФН-α, мононуклеарными клетками периферической крови. При этом HHV-6A дополнительно усиливает продукцию ИЛ-15, который в свою очередь способствует пролиферации НК-лимфоцитов.

Интересно, что усиление выработки провоспалительных цитокинов связано с подавлением HHV-6 синтеза ИЛ-2, что в последующем приводит к **снижению активности Т-лимфоцитов**. При этом продукция противовоспалительного ИЛ-10 (антагониста ИЛ-12) ассоциирована со сдвигом профиля Т-хелперов от Th1 (преимущественно клеточный ответ) к Th2 (преобладание выработки антител)<sup>18</sup>. Механизмы противовирусного ответа при герпесвирусной инфекции весьма сложны: так, некоторые «защитные» молекулы, как, например, вышеупомянутый синдекан 1, способны



при их избыточной секреции обеспечивать циркуляцию возбудителя внутри эндометрия, облегчая процесс адсорбции инфекта на клетках<sup>41</sup>.

Итальянские специалисты при анализе маточных аспириатов выявили HHV-6A у 43% пациенток с первичным бесплодием неясной этиологии, но не у здоровых женщин контрольной группы. Иммуный ответ на вторжение вируса в слизистую оболочку матки развивался по описанному выше сценарию с выраженной активацией эндометриальных NK-лимфоцитов. Как пишут авторы работы, полученные результаты стали первым свидетельством того, что HHV-6A может быть важным фактором развития первичного бесплодия<sup>17</sup>.

Нередка клиническая ситуация, когда извращение иммунного ответа при вирусных ХЭ ведёт к присоединению других инфекционных агентов и развитию вирусно-бактериального хронического воспаления. Оно ассоциировано с неполноценностью первоначального ответа на внедрение возбудителя и последующим каскадом цитокиновых реакций, приводящих к склерозированию ткани и нарушению в ней процессов ангио- и васкулогенеза.

## Успех в два этапа

Лечение ХЭ представляет собой сложную задачу из-за сложности идентификации этиологического фактора, часто встречающихся полимикробных ассоциаций, возможной смены ведущего патогена в процессе терапии и длительности заболевания, ведущей к нарастающему повреждению эндометрия<sup>5</sup>.

Ведение пациенток с ХЭ обычно включает два этапа. После тщательной диагностики, определения этиологии воспаления и лекарственной чувствительности инфекта ХЭ назначают этиотропные препараты (например, антибиотики в случае бактериальной инфекции). С вирусами дело обстоит сложнее: активные в их отношении препараты — аналоги нуклеозидов — разработаны для небольшого количества инфектов этой группы и требуют длительного приёма. Активность значимых при ХЭ неклочных возбудителей, пытаются подавить, воздействуя на местный или общий иммунитет<sup>2,3,5,6</sup>.

Второй этап лечения состоит в восстановлении морфофункционального потенциала эндометрия — **устранении вторичных повреждений** и обеспечении регенерации. Для этого используют препараты половых гормонов, противовоспалительные и метаболические средства, физиотерапевтические методы. Такой двухфазный подход часто увеличивает шансы на наступление и вынашивание беременности.

## Атака цитокинами

Стопроцентно эффективных схем терапии ХЭ нет, поскольку **поражение** слизистой оболочки матки, к сожалению, может быть **необратимым**. Лекарственные средства нередко могут снизить интенсивность процесса, но не **устранить инфекцию** и восстановить тонкие молекулярные механизмы, обеспечивающие **рецептивность эндометрия**. В этой ситуации, в том числе при вирусной этиологии ХЭ, можно использовать локальную **цитокинотерапию**.

**Цитокины** — большая группа гормоноподобных пептидных соединений, которые служат посредниками в передаче пролиферативных и активирующих сигналов врождённого и приобретённого **иммунитета**, обеспечивают гемопоэз и участвуют во множестве физиологических процессов (воспаление, свёртывание крови и др.). В состав этого гетерогенного набора медиаторов обычно включают ИЛ, хемокины, ИФН, колониестимулирующие факторы и ФНО, но не гормоны и факторы роста.

«**Цитокинология**» со временем может стать отдельной медицинской дисциплиной, включающей идентификацию новых соединений этой группы, изучение влияния этих медиаторов на жизненные функции организма человека и, конечно, терапевтическое применение<sup>37</sup>. Как известно, первыми в клиническую практику врачи постарались внедрить препараты группы **ИФН**, которые в итоге используют в лечении рассеянного склероза, вирусных гепатитов, меланомы и лейкозов<sup>31</sup>. В настоящее время идёт поиск возможностей введения **цитокинов** при некоторых **онкологических заболеваниях**<sup>32</sup>.

Некоторые из этих молекул нашли себе применение и в сфере **акушерства**

**и гинекологии**. Так, гранулоцитарно-макрофагальный и гранулоцитарный колониестимулирующий факторы активно изучают в качестве адьювантных средств в циклах ВРТ у пациенток с **привычными неудачами имплантации**, включая случаи, обусловленные резистентностью эндометрия к эстрогенам<sup>33–36</sup>.

Введение цитокинов в **схемы лечения инфекций** позволяет успешно бороться с иммунодефицитными состояниями — постоянными спутниками инфекционного процесса<sup>38</sup>. Эти средства внедряют в клиническую практику и при **ХЭ**. В частности, идёт изучение эффективности разработанного российскими специалистами препарата «Суперлимф», получаемого из периферических лейкоцитов свиней.

По данным разработчиков, он представляет собой естественный **комплекс природных пептидов и цитокинов**, который обладает иммуномодулирующим, противовирусным и противомикробным действием и способствует функциональной активности моноцитов и нейтрофилов. Он усиливает фагоцитоз и выработку цитокинов (в том числе ИЛ-1

[ Введение цитокинов в схемы лечения инфекций (в том числе при хроническом эндометрите) позволяет успешно бороться с иммунодефицитными состояниями — постоянными спутниками инфекционного процесса.]

и ФНО), индуцирует противоопухолевую цитотоксичность макрофагов, регулирует миграцию клеток, увеличивает активность НК-лимфоцитов, обладает антиоксидантными свойствами, снижает развитие воспалительных реакций, стимулирует регенерацию и эпителизацию раневых дефектов.

В недавнем исследовании, проведённом с сотрудниками кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова (руководитель — проф. Ю.Э. Добротова), после 20-дневного курса препарата (по одному суппозиторию 25 ЕД в сутки вагинально) у **43 пациенток** с ХЭ наблюдали увеличение количества пиноподий (в 1,27 раза), а также повышение экспрессии ЭР (в 1,3 раза) и ПР (в 3 раза)<sup>19</sup>.

Кроме того, после применения цитокинового препарата частота выявления **плазматических клеток** снизилась с 62,8 до 39,5% (в 1,6 раза), а также уменьшился синтез TLR2 и повысился — TLR4 и ФНО-α. У 11 из 24 пациенток с ранее выявленным вирусом Эпштейна–Барр последний перестал определяться. Лекарственное средство способствовало элиминации инфекта, что авторы исследования расценили как клиническое выздоровление.

В течение месяца после окончания терапии у пяти (11,6%) пациенток (первичное бесплодие — n=3, средняя продолжительность — 7,5 года; вторичное — n=2, средняя продолжительность — 3,9 года) наступила **спонтанная беременность** (в одном случае в анамнезе была неудачная попытка ЭКО с переносом эмбриона на стадии бластоцисты)<sup>19</sup>.

Противопоказаниями к применению препарата «Суперлимф» служат индивидуальная непереносимость, глубокие свищи, температура тела выше 38 °С, а также наличие в анамнезе повышенной чувствительности к белкам свиного происхождения.



В мире активно идёт накопление научных знаний по поиску новых препаратов для борьбы с ХЭ. Крайне важно, что учёные «напали на след» — не только бактерии, но и **вирусы** ответственны за развитие этого заболевания. Это обстоятельство открывает новые перспективы в разработке и использовании **таргетной терапии**. Применение **цитокинов** — средства для этиопатогенетического, а не симптоматического лечения — позволяет наносить «точечные удары» в случаях, когда в роли возбудителя выступает не клеточный инфекционный агент. **SP**

Библиографию см. на с. 96–102.