

Хронический эндометрит как причина нарушений репродуктивной функции

А.В.Шуршалина

Американский медицинский центр, Москва

Резюме

Хронический эндометрит может быть причиной различных нарушений репродуктивной функции в виде бесплодия, неудачных попыток вспомогательных репродуктивных технологий, привычного невынашивания беременности. Своевременная диагностика и современная терапия воспалительного процесса в эндометрии является важным этапом в профилактике репродуктивных потерь.

Ключевые слова: хронический эндометрит, эндометрий, бесплодие, невынашивание беременности.

Chronic endometritis as a reason of reproductive abnormalities

AVShurbalina

Summary

Chronic endometritis can cause different reproductive pathology like infertility, ART failures and recurrent pregnancy loss. Current diagnostics and treatment of endometrial inflammation is a serious step in prevention of reproduction failures.

Key words: chronic endometritis, endometrium, infertility, recurrent pregnancy loss.

Сведения об авторе

Шуршалина Анна Владимировна – д-р мед. наук, врач акушер-гинеколог. Американский медицинский центр, Москва.

E-mail: sbursbalina-home@mail.ru

Хронический эндометрит (ХЭ) как отдельная нозологическая форма впервые выделен в Международной статистической классификации болезней, травм и причин смерти 9-го пересмотра в 1975 г. Это заболевание развивается преимущественно у женщин репродуктивного возраста. Максимальная частота ХЭ приходится на возрастную группу 26–35 лет, т.е. на наиболее важный возрастной интервал в реализации репродуктивной функции.

Крайне интересными представляются данные литературы о частоте ХЭ у больных с патологией репродуктивной системы (см. таблицу). У больных с бесплодием ХЭ встречается в 12–68% случаев, достигая своего максимума при наличии трубно-перитонеального фактора бесплодия. У больных с неудачными попытками экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переносом эмбрионов (ПЭ) в анамнезе частота ХЭ возрастает до 60% и более, наибольшие показатели распространенности заболевания отмечены у больных с привычным невынашиванием беременности – более 70% [1–6].

ХЭ, как правило, возникает вследствие неизлеченного острого послеперитонеального и послеродового эндометрита, а также остается одним из ведущих осложнений внутриматочных вмешательств вне беременности.

Начальным этапом воспалительного процесса является медиаторная реакция, в результате которой происходит изменение микроциркуляции, хемотаксис лейкоцитов в зону повреждения, активация нейтрофилов и макрофагов. В очаге воспаления активированные макрофаги становятся источником синтеза цитокинов, активных форм кислорода, перекиси водорода и запускают процесс перекисного окисления липидов с повреждением клеточных мембран. Дальнейшее развитие воспалительного процесса определяется взаимодействием лейкоцитов, цитокинов и факторов роста (IL-1, IL-6, TNF- α , IL-8) с компонентами внеклеточного матрикса – происходит деградация матрикса протеолитическими ферментами. При этом выброс нейтрофилами и моноцитами

трансформирующего фактора роста (TGF- β_1) стабилизирует матрикс, оказывая протективное действие. Нарушение микроциркуляции и склеротические процессы в зоне повреждения приводят к развитию ишемии и гипоксии ткани, которые, в свою очередь, активируют ангиогенез и процессы склерозирования. Длительная антигенная стимуляция иммункомпетентной системы приводит к ее функциональной перегрузке, истощению и развитию аутоиммунных реакций, вызывающих дополнительное повреждение ткани. Таким образом, патологический круг замыкается, и процесс приобретает волнообразно-прогрессирующий характер.

Воспалительный процесс может расцениваться как хронический при длительности заболевания 2 мес и более, хотя важно отметить, что во временном аспекте переход острого воспаления в хроническое продолжает оставаться до конца не решенным вопросом общей патологии.

Морфологические изменения при хроническом воспалительном процессе в эндометрии аналогичны изменениям при хроническом воспалении в других органах и тканях. Длительная и часто бессимптомная персистенция инфекционных агентов в эндометрии при ХЭ приводит к выраженным изменениям в структуре и функции ткани, вызывает нарушение пролиферации и нормальной циклической трансформации, препятствуя нормальной имплантации и плацентации, формируя патологический ответ на беременность.

Нами выявлено, что у пациенток с ХЭ и патологией репродуктивной функции длительность заболевания была достоверно больше, чем у пациенток с ХЭ без патологии репродукции (4,7 \pm 0,4 и 2,1 \pm 0,5 года соответственно; $p < 0,001$), следовательно, степень повреждения ткани и выраженность функциональных нарушений напрямую зависят от длительности течения хронического воспаления в эндометрии, т.е. от длительности персистирования повреждающего агента в ткани. В связи с этим можно предположить, что существует компенсаторный механизм, который, несмотря на присутствие повреждающего агента, в течение определенного вре-

| Частота ХЭ при нарушениях репродуктивной функции | | |
|--|--|---------------|
| Авторы | Когорта обследованных больных | Частота ХЭ, % |
| Ж.Натопи и соавт., 1987 | Бесплодие неясного генеза | 14 |
| И.Е.Корнеева, 2003 | Бесплодие (n=1027) | 12,4 |
| В.С.Корсак и соавт., 2005 | Трубно-перитонеальное бесплодие (n=281) | 68,4 |
| Ж.Натопи и соавт., 1989 | В программах ЭКО и ПЭ | 22 |
| Б.В.Леонов, В.И.Кулаков, 2000 | Перед программой ЭКО и ПЭ (n=604) | 21,5 |
| Е.М.Демидова, 1993 | Привычное невынашивание беременности (n=199) | 64 |
| В.М.Сидельникова, 2002 | Привычное невынашивание беременности | 73,1 |
| А.В.Шуршалина, 2007 | Бесплодие (n=4562) | 9,8 |

мени может удерживать параметры рецептивности эндометрия на уровне, достаточном для реализации репродуктивных задач. Вероятно, в значительной степени эффективность функционирования этого механизма определяется активностью иммунной системы, адекватностью стероидной регуляции, наличием сочетанной патологии, а также характеристиками самого повреждающего агента.

По данным литературы, у 9–38% пациенток с ХЭ отсутствуют какие-либо клинические симптомы – заболевание протекает субклинически и бессимптомно [7]. При этом клиницисты отмечают в настоящее время увеличение числа хронических вялотекущих бессимптомных эндометритов. Среди клинических проявлений заболевания особое место занимает бесплодие, неудачные попытки ЭКО и невынашивание беременности.

В последние годы в литературе активно обсуждается роль патологии эндометрия в развитии бесплодия. По данным И.Е.Корнеевой, маточная форма бесплодия составляет в общей структуре бесплодия 53,7%, а как изолированная форма бесплодия встречается в 2,1% случаев, в структуре маточной формы бесплодия ХЭ – 40,8% [2]. J.Fernandez Valdez показал, что наличие внутриматочной патологии в 4 раза увеличивает частоту развития бесплодия, несмотря на присутствие других факторов бесплодия [8]. В ряде исследований выявлено, что более чем у 50% пациенток программы ЭКО имеется внутриматочная патология [3, 9].

По данным литературы, частота ХЭ у женщин с бесплодием составляет от 12 до 68%, достигая своего максимума при наличии трубно-перитонеального фактора бесплодия. При этом у пациенток с несколькими неудачными попытками ЭКО и ПЭ частота ХЭ возрастает до 60% и более [3, 4, 10]. J.Check показал, что успех применения программ донорских ооцитов зависит не только от качества ооцитов, но также от отсутствия у реципиента хронического воспалительного процесса в эндометрии [11, 12].

Наибольшие показатели распространенности ХЭ отмечены у больных с привычным невынашиванием беременности, при этом частота заболевания составляет от 33 до 73% и более [5]. По данным Е.М.Демидовой [1], частота морфологически верифицированного бессимптомно протекающего воспалительного процесса в эндометрии у женщин с привычными выкидышами составляет 64% и не зависит от особенностей клинического течения непосредственно процесса прерывания беременности. В условиях ХЭ во время гестационного процесса иммунная система, эволюционно детерминированная для распознавания и элиминации чужеродных агентов, может служить причиной неадекватного ответа организма матери на развитие беременности. Активация локальных иммунных механизмов на фоне ХЭ приводит к нарушению процессов плацентации, инвазии и развития хориона и в конечном итоге – к прерыванию беременности в случае ее наступления.

Лечение ХЭ до сих пор, несмотря на значительное развитие фармакологической основы терапии, представляет значительные методические и практические трудности, и в реальности антимикробная терапия воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) всегда является эмпирической. При этом схемы лечения должны обеспечивать элиминацию широкого спектра возможных патогенных микроорганизмов, включая хламидии, гонококки, трихомонады, грамотрицательные факультативные бактерии, анаэробы и стрептококки.

На наш взгляд, терапия ХЭ должна состоять из нескольких этапов. На первом этапе лечения необходимо элиминировать повреждающий этиологический фактор или в случае вирусной инвазии снизить его активность, с этой целью используются этиотропные препараты. Принимая во внимание, что почти в 70% случаев ВЗОМТ применение рутинных методов диагностики не позволяет выявить этиологический фактор, эмпирическая антимикробная терапия при ХЭ всегда оправдана и приводит к достоверному уменьшению частоты клинических симптомов [13, 14].

Основу базовой антибактериальной терапии должны составлять комбинации фторхинолонов и нитроимидазолов; цефалоспоринов III поколения, макролидов и нитроимида-

Трихопол®

**надежность,
доказанная
временем**



**Высокая антианаэробная
и антипротозойная
активность**



**Длительный
опыт применения**



**Доказанная
безопасность**



Разнообразие форм



 **акрихин**

ОАО «Акрихин» 109029, Москва, Сибирский проезд, д.2, стр.1
Тел.: (495) 721-3697, Факс: (495) 723-7282

золов, а также сочетание защищенных пенициллинов (амоксциллин/клавулановая кислота) с макролидами. При наличии вирусной инфекции (вируса простого герпеса) в зависимости от клинической картины применяют современные аналоги нуклеозидов – ацикловир и валацикловир в длительном супрессивном режиме, то есть в течение не менее 3–4 мес.

Согласно общепринятым стандартам терапии и национальным руководствам по ВЗОМТ и перигепатиту основными схемами лечения данной патологии в амбулаторных условиях являются следующие комбинации препаратов: 1) офлоксацин по 400 мг перорально 2 раза в сутки плюс метронидазол (Трихопол®) по 500 мг перорально 2 раза в сутки в течение 14 дней; 2) цефтриаксон по 250 мг внутримышечно однократно или цефокситин по 2 г внутримышечно однократно, а затем доксициклин по 100 мг перорально 2 раза в сутки плюс метронидазол (Трихопол®) по 500 мг 2 раза в сутки в течение 14 дней [15–19].

Во всех амбулаторных схемах терапии обязательно использование метронидазола (Трихопол®) как препарата с выраженной антианаэробной активностью, учитывая важнейшую роль анаэробов в развитии ВЗОМТ любых форм [17, 19]. При беременности может быть использована комбинация внутримышечно цефтриаксона и эритромицина с добавлением перорально метронидазола 500 мг 3 раза в сутки в случае тяжелого клинического течения ВЗОМТ.

Второй этап лечения ХЭ направлен на восстановление морфофункционального потенциала ткани и устранение последствий вторичных повреждений: коррекцию метаболических нарушений и последствий ишемии, восстановление гемодинамики и активности рецепторного аппарата эндометрия. С этой целью применяют метаболические препараты и преформированные физические факторы.

Контроль за эффективностью терапевтических мероприятий должен проводиться не ранее чем через 2 мес после окончания всего курса лечения с учетом эффекта последствия физиотерапии. При этом оценивается динамика клинических симптомов, проводится ультразвуковое исследование матки (доплерометрия сосудов матки) и аспирационная биопсия эндометрия (на 7–10-й день менструального цикла) с последующим морфологическим исследованием эндометрия.

Литература

1. Демидова Е.М. Привычный выкидыш: патогенез, акушерская тактика. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1993.

2. Корнеева И.Е. Состояние концепции диагностики и лечения бесплодия в браке. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003.

3. Корсак В.С., Забелкина О.В., Исакова Э.В. Исследование эндометрия у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием на этапе подготовки к ЭКО. Проблемы репродукции. 2005; 2: 39–42.

4. Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии. Под ред. В.И.Кулакова, Б.В.Леонова, Л.Н.Кузьмичева. М.: МИА, 2005.

5. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М.: Триада-Х, 2000.

6. Hamou J. Evaluation prior to IVF by microhysteroscopy. Materials of the VI World Congress in IVF and Alternate Assisted Reproduction. Israel, 1989; p. 40.

7. Lauper U. Adnexitis and pelvic inflammatory disease. Gynakol Geburtshilfliche Rundsch 2005; 45 (1): 14–8.

8. Fernandez Valdez JA. The uterine factor as a cause of sterility. Rev Gynecol Obstet 1982; 6 (1): 17–8.

9. Flavo G. Uterine cavity findings and hysteroscopic interventions in patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer who repeatedly cannot conceive. Fertil Steril 2003; 80: 1371–5.

10. Seo WS, Jee BC, Moon SY. Expression of endometrial protein markers in infertile women and the association with subsequent in vitro fertilization outcome. Fertil Steril 2011; 95 (8): 2707–10.

11. Cbeck JH, Choe JK, Amui J. Evaluation of the importance of late follicular phase endometrial echo patterns and pregnancy outcome following embryo transfer by evaluating infertile donor/recipient pairs. Clin Exp Obstet Gynecol 2011; 38 (4): 318–9.

12. Cbeck JH. Comparison of pregnancy rate following in vitro fertilization-embryo transfer between the donors and the recipients in a donor oocyte program. J Assist Reprod Genet 1992; 9 (3): 248–50.

13. Ness RB, Soper DE, Holley RL. Effectiveness of inpatient and outpatient treatment strategies for women with pelvic inflammatory disease: results from the Pelvic Inflammatory Disease Evaluation and Clinical Health (PEACH) Randomized Trial. American J Obstet Gynecol 2002; 186: 929–37.

14. Ross JD. Outpatient antibiotics for pelvic inflammatory disease. BMJ 2001; 322: 251–2.

15. Гинекология: национальное руководство. Под ред. В.И.Кулакова, И.Б.Манухина, Г.М.Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011; с. 704–24.

16. CDC. Sexually Transmitted Disease Treatment Guidelines. Pelvic Inflammatory Disease. MMWR 2010; 59: RR-12.

17. European guideline (IUSTI/WHO) for the management of STI 2010. <http://www.iusti.org>

18. RCOG Green Top Guidelines – Management of Pelvic Inflammatory Disease (2003, 2009). www.rcog.org.uk

19. Sweet RL. Pelvic Inflammatory Disease: Current Concepts of Diagnosis and Management. Curr Infect Dis Rep 2012.

———— * ————