

Лечение пациенток с хроническим эндометритом перед проведением экстракорпорального оплодотворения

О.Ф. СЕРОВА, Н.В. ЗАРОЧЕНЦЕВА, М.В. КАПУСТИНА

Treatment of patients with chronic endometritis before in-vitro fertilization

O.F. SEROVA, N.V. ZAROCHEMENTSEVA, M.V. KAPUSTINA

Московский областной НИИ акушерства и гинекологии (дир. — член-корр. РАМН проф. В.И. Краснопольский), кафедра акушерства и гинекологии ФУВ Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского (зав. — член-корр. РАМН проф. В.И. Краснопольский)

На основании обследования 130 пациенток представлен анализ причин неудачных попыток ЭКО при бесплодии различного генеза. Показана высокая частота хронического эндометрита, сопровождающегося структурной и функциональной неполноценностью эндометрия. Обоснована высокая эффективность применения иммуномодулятора галавита в комплексном лечении больных с хроническим эндометритом.

Based on their examination of 130 patients, the authors present an analysis of reasons for unsuccessful in-vitro fertilization attempts in infertility of various genesis. They show the high incidence of chronic endometritis accompanied by endometrial structural and functional incompetence. There is evidence for the high efficiency of the immunodulator galavit in the complex treatment of patients with chronic endometritis.

Одной из возможных причин неудач при осуществлении программы экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов (ЭКО и ПЭ) является нарушение процессов nidации и имплантации бластоцисты, что часто обусловлено хроническим воспалительным процессом в эндометрии.

Роль этиологического микробного фактора при остром эндометрите несомненна, в то же время продолжаются дискуссии о наличии этиологического фактора в поддержании хронического воспалительного процесса в полости матки [2, 4]. Хронический эндометрит является следствием инфицирования эндометрия и характеризуется длительным, скрытым, часто первично хроническим течением, развитием патологических аутоиммунных процессов на местном и системном уровнях, а главное — несоответствием структурных изменений в эндометрии клинической картине заболевания. Причем инфекционные агенты могут не выявляться после антибактериальной терапии, но последствия бывают тяжелыми. Распространенность хронического эндометрита варьирует в широких пределах от 0,2 до 66,5%, в среднем составляя 14% [5, 8]. В последние годы наблюдается тенденция к увеличению частоты развития хронического эндометрита, что связано с ростом числа воспалительных заболеваний органов малого таза, а также абортот и различных внутриматочных вмешательств.

Основным диагностическим методом выявления хронического эндометрита и оценки эффективности его лечения является гистологическое исследование соскоба

или биоптата эндометрия. Однако помимо структурных изменений важно оценить его функциональную активность [1, 6, 7].

В настоящее время известны более 30 эндометриальных белков, влияющих на имплантацию и раннее развитие эмбриона/плода. Наиболее информативным и доступным для определения фертильности является альфа-2-микроглобулин (АМГФ), который рассматривают как показатель функциональной активности маточных желез. АМГФ вызывает увеличение продукции интерлейкина-6 эпителием эндометрия, что дает возможность предполагать участие данного белка в формировании сети иммуномодулирующих пептидов; кроме того, известно его свойство подавлять активность естественных киллеров, что может влиять на развитие системы мать—плацента—плод [1, 6, 9].

Материал и методы исследования

С целью определения роли эндометрия в генезе неудачных попыток ЭКО обследованы 130 пациенток в возрасте от 25 до 40 лет с несостоявшейся беременностью после ЭКО и ПЭ. Помимо общепринятого обследования пациенток, использовали морфологическое исследование пайпель-биоптатов или соскобов эндометрия, иммуноферментное определение эндометриального АМГФ в менструальных выделениях, иммуногистохимическое определение экспрессии рецепторов прогестерона и эстрадиола в эндометрии.

Из 130 пациенток 56 (43%) страдали первичным бесплодием и 74 (57%) — вторичным. Доминирующей при-

чиной бесплодия был трубно-перитонеальный фактор — 70 (53,8%), мужской фактор — 30 (23,0%) и в меньшей степени факторы, непосредственно влияющие на состояние эндометрия: эндометриоз — 10 (7,7%) и синдром поликистозных яичников (СПКЯ) — 20 (15,4%). У 76 (58,4%) пациенток была одна неэффективная попытка ЭКО, у 50 (38,4%) — 2 попытки и у 4 (3,2%) — 3 попытки.

Результаты исследования и обсуждение

Морфологическое исследование пайпель-биоптатов эндометрия позволило выявить, что у 74 (56,9%) пациенток наблюдались морфологические признаки хронического эндометрита: уплотнение стромы за счет скопления в ней мелких лимфоцитов, сегментоядерных лейкоцитов, больших glandулярных лимфоцитов, наличие участков отека эндометрия, васкулиты, наличие сегментоядерных лейкоцитов в просвете эндометриальных желез, а также отставание в развитии маточных желез. Столь выраженные изменения эндометрия, безусловно, препятствуют имплантации эмбриона. Угнетение функциональной активности маточных желез подтверждалось снижением уровня АМГФ в менструальных выделениях до $1205,4 \pm 360,5$ нг/мл при норме $39287,2 \pm 1480,6$ нг/мл ($p < 0,001$).

При проведении иммуногистохимического исследования были обнаружены значительное ослабление экспрессии эстрогенных рецепторов, особенно в зоне лимфолейкоцитарной инфильтрации, а также ослабление экспрессии прогестероновых рецепторов в клетках стромы. Таким образом, на фоне хронического эндометрита наблюдалось снижение рецепторного потенциала и функциональной активности эндометрия.

При проведении ПЦР и бактериологического исследования материала соскоба из полости матки у 38 (29,2%) женщин выявлены различные возбудители инфекции: уреаплазмы — у 16 (12,3%), микоплазмы — у 12 (9,2%), вирус простого герпеса — у 10 (7,6%), несмотря на то, что в цервикальном канале они не определялись.

Для лечения пациенток с хроническим эндометритом применялись макролиды последнего поколения (вильпрафен по 500 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней). Для подавления анаэробной микрофлоры назначались препараты метронидазола (трихопол). Местно назначался тержинал — комбинированный антибактериальный препарат (по 1 свече на ночь интравагинально 10 дней). При наличии вирусной инфекции в случаях активного или часто рецидивирующего процесса использовалась этиотропная терапия (ацикловир, валацикловир).

Сложность лечения хронического эндометрита у пациенток с нарушением репродуктивной функции заключается в том, что необходимо не только добиться элиминации возбудителя, но и восстановить структурную и функциональную полноценность эндометрия. Для этого традиционно применяются препараты, улучшающие обменные процессы в тканях, комплексы метаболитов и адаптогенов, физиотерапевтические процедуры.

Для повышения эффективности лечения хронического эндометрита 37 (50,0%) женщин, составивших 1-ю

(основную) группу, дополнительно применяли галавит — иммуномодулирующий препарат, остальные 37 (50,0%) пациенток, составивших 2-ю группу (сравнения), получали только вышеописанную терапию.

Выбор иммуномодулирующего препарата обусловлен необходимостью воздействия на макрофагальное звено иммунитета, так как фагоцитоз играет решающую роль в элиминации условно-патогенных микроорганизмов, являющихся постоянным компонентом воспаления. Кроме того, активация фагоцитарных клеток вызывает обратимую активацию всех компонентов иммунной системы. В связи с этим галавит (5-амино-1,2,3,4-тетрагидрофталазин-1,4-диона натрия соль) является оптимальным иммуномодулирующим препаратом для лечения больных с хроническим эндометритом. Он способствует уменьшению синтеза TNF (фактор некроза опухолей), интерлейкина-1 и других острофазных белков из гиперактивированных макрофагов, не воздействуя при этом на нормально функционирующие клетки [3]. Галавит повышает неспецифическую резистентность организма к инфекционным заболеваниям, оказывает протективное действие на проявления токсемии, способствует противомикробной защите. Это приводит к нормализации проницаемости сосудов, улучшению микроциркуляции, нервной трофики, ускорению эпителизации и регенерации эндометрия без структурных дефектов, что особенно важно для пациенток, планирующих беременность.

Галавит назначали в виде ректальных свечей в дозе 100 мг ежедневно в течение 5 дней, затем по 100 мг через день в течение 10 дней.

Критериями эффективности терапии считали отсутствие возбудителей инфекции в эндометрии, нормализацию структуры эндометрия (адекватная дню цикла гистологическая картина и отсутствие воспалительных изменений) и содержания АМГФ в смывах из полости матки на 22–24-й день цикла.

Контрольное обследование пациенток, проводимое в лютеиновую фазу следующего после лечения менструального цикла, позволило выявить, что в отсутствие инфекционных агентов в эндометрии у всех пациенток очаговая лимфо- и лейкоцитарная инфильтрация с вовлечением желез сохранялась у 3 (8,1%) женщин группы сравнения, отставание секреторных преобразований эндометрия на 2–4-й день — у одной (2,7%) пациентки основной группы и у 5 (13,5%) женщин группы сравнения. Среднее содержание АМГФ в основной группе составило $38198 \pm 1115,4$ нг/мл, что достоверно не отличалось от нормы, в то время как в группе сравнения — $30256 \pm 1437,2$ нг/мл. Это свидетельствовало о более полном восстановлении структуры и функции эндометрия у пациенток основной группы.

Выводы

Одной из наиболее частых причин неудачных попыток ЭКО является хронический эндометрит, приводящий к морфофункциональной неполноценности эндометрия, восстановлению которой способствует применение в комплексной терапии галавита — иммуномодулирующего препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Болтовская М.Н.* Роль эндометриальных белков и клеток-продуцентов в репродукции человека: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М 2002; 49.
2. Генитальные инфекции и патология шейки матки. Клинические лекции. Под ред. В.Н. Прилепской, Е.Б. Рудаковой. Омск 2004; 212.
3. Галавит. Клиническое использование и механизмы действия. Под ред. А.А. Подколзина, Т.И. Гришиной. М 2003; 108.
4. *Кулаков В.И., Вихляева Е.М.* Инфекционная патология репродуктивной системы женщины. Акуш и гин 1995; 4: 3—6.
5. *Сидельникова В.М.* Привычная потеря беременности. М 2002; 156—166.
6. *Милованов А.П.* Патология системы мать—плацента—плод. М: Медицина 1999; 276.
7. *Посисеева Л.В., Бойко Е.Л., Борзова Н.Ю.* Роль специфических плацентарных белков и результаты исследования стероидных гормонов у беременных женщин с разными этиологическими формами невынашивания беременности. Проблемы эндокринологии в акушерстве и гинекологии. М: Academia 1997; 182—183.
8. *Серов В.Н., Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М.* Современные принципы терапии воспалительных заболеваний женских половых органов: Метод. пособие. М 2003; 23.
9. *Dalton C.F., Laird S.M., Estadale S.E. et al.* Endometrial protein PP14 and CA-125 in recurrent miscarriage patients: correlation with pregnancy outcome. Hum Reprod 1998; 13: 11: 3197—3202.