

Б.М. Гасанова, М.Л. Полина, Н.И. Дуглас

ВОЗМОЖНОСТИ ПОВЫШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА У ЖЕНЩИН С ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Оценивали особенности иммунного статуса в выборке женщин с хроническим эндометритом (ХЭ) после прерывания беременности на фоне экстрагенитальных заболеваний (ЭГЗ) (анемии и хронического пиелонефрита). У женщин с ХЭ выявлена высокая частота бактериального вагиноза, микробной контаминации цервикального канала (*Escherichia coli* – у трети) причем в большей степени, чем эндометрия (*Enterococcus faecalis* и *Bacteroides fragilis* – при гипопластическом типе). Исследование активности клеточного и гуморального звеньев иммунитета при ХЭ с учетом типа воспаления и наличия инфицированности слизистой матки позволяет осуществлять адекватную выявленным нарушениям реабилитацию женщин после прерывания беременности на фоне ЭГЗ.

Ключевые слова: прерывание беременности, хронический эндометрит, экстрагенитальные заболевания.

The immune status features were assessed in a sample of women with chronic endometritis (CE) after pregnancy termination against the background of extragenital diseases (EGD) (anemia and chronic pyelonephritis). In women with CE a high frequency of bacterial vaginosis, microbial contamination of the cervical canal (*Escherichia coli* - in one third), moreover, than endometrium (*Enterococcus faecalis* and *Bacteroides fragilis* - in hypoplastic type) was found.

The study of the activity of cellular and humoral immunity links at CE, taking into account the type of inflammation and the presence of infection of the uterine mucosa, allows for rehabilitation of women after pregnancy termination against the background of EGH, which is adequate to the identified disorders.

Keywords: termination of pregnancy, chronic endometritis, extragenital diseases.

Введение. Исследовательский интерес к проблеме ведения женщин с хроническим эндометритом (ХЭ) объясняют отсутствием четких представлений о характере изменений гуморального и клеточного иммунитета при персистенции в слизистой низковирулентных или агрессивных микроорганизмов. Особенности иммунореактивности организма – активация локальных противоинфекционных процессов в слизистой матки или системные изменения, нередко индукция синтеза аутоантител – обсуждаются с изрядной долей дискуссионности [1]. Полагают, что дезадаптация организма при ХЭ реализуется в различной иммунной реакции на антигенное раздражение на фоне несостоятельности протективных в отношении бактериальных и вирусных инфектов механизмов. Существует представление, что хронические воспалительные заболевания органов малого таза (ХВЗОМТ) следует рассматривать как аутоиммунный процесс, в исходе сохранной аномальной иммунореактив-

ности после элиминации инфектов [4].

Большинство исследований в области невынашивания беременности постулируют, что более чем у 70,0% женщин нарушение процессов развития эмбриона с периода имплантации происходит на фоне ХЭ [5,9]. Характер структурно-функциональных изменений эндометриальной ткани соответствует патофизиологическим положениям при любом воспалительном процессе: выброс медиаторов воспаления, экссудация, фиброзирование [7].

Очевидно, что ишемия слизистой матки в условиях склерозирования и нарушений микроциркуляции изменений определяет неблагоприятные для вынашивания беременности условия [6].

Нюансы иммунного ответа при ХЭ малоизучены, как и возможности медикаментозного лечения аутоиммунных механизмов, негативно влияющих на слизистую матки у женщин с прерыванием беременности на фоне хронических экстрагенитальных заболеваний (ЭГЗ). Представления о роли микробного агента в генезе ХЭ остаются противоречивыми: одни авторы ссылаются на низкую частоту бактериальной контаминации слизистой, другие – на трудности культивирования анаэробных штаммов, вирусов или настаивают на факте элиминации триггера воспаления с поддержанием течения аутоиммунного процесса [3].

Цель исследования – оценить микробный пейзаж генитального тракта и характер иммунных нарушений при

хроническом эндометрите у женщин с экстрагенитальными заболеваниями (хроническом пиелонефрите и анемии).

Материалы и методы исследования. Проспективно обследована группа из 360 женщин: с анемией (n=216) и хроническим пиелонефритом (ХП) (n=144), прерывание беременности которых в первом триместре состоялось на фоне гистологически подтвержденного ХЭ. Контрольная группа была представлена женщинами (n=71), патоморфологическое исследование биоптата слизистой которых не выявило хронического воспаления. Письменное информированное согласие на участие в исследовании получено от всех пациенток.

Критерии включения в исследование: женщины с прерыванием беременности на фоне ХП и анемии в анамнезе сроком до двух месяцев, гистологически верифицированный ХЭ.

Критерии исключения: многоплодная или наступившая в результате вспомогательных репродуктивных технологий беременность; тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации, предраковые и онкологические заболевания; мертворождения; хромосомные аномалии и врожденные пороки развития плода.

При исследовании использовались методы: клиничко-статистический анализ, сонография, гистероскопия, патоморфологическое исследование эндометрия, микробиологическое

(оценка биоценоза, ПЦР-диагностика, бактериологическое исследование отделяемого из цервикального канала, эндометрия).

Обращение к проблеме прерывания беременности на фоне ЭГЗ сопряжено с трудностями диагностики морфофункциональных изменений эндометрия, выбора патогенетически обоснованной реабилитации. При стратификации воспаления эндометрия по результатам гистероскопии и морфологии выделено два типа ХЭ: гиперпластический (n=203) и гипопластический (n=154). Основу гистероскопической дифференциации типов ХЭ (гипопластического и гиперпластического) составляли особенности толщины, окраски и структуры слизистой, сосудистого рисунка.

Определение субпопуляций иммунокомпетентных клеток проводили методами иммунотипирования лимфоцитов периферической крови на аппарате EPICS-XT фирмы «Coulter» (США) и мультипараметрической двухцветной цитофлуориметрии. Для определения содержания иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG (г/л) методом радиальной иммунодиффузии в геле (Manchini et al., 1965) применяли наборы моноспецифических сывороток (НИИВС им. И.И. Мечникова, Н-Новгород). Количество циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК, оп. ед.) оценивали по методике Haskova V. et al (1978) в модификации Гриневича Ю.А. и Алферовой И.А. (1981) методом селективной преципитации в 4,16% ПЭГ 6000 («Serva», Германия).

Математическую обработку полученных данных проводили с использованием стандартных пакетов программ для Windows version 20 (SPSS Inc., Chicago, IL). Статистическая обработка исследуемого материала включала дескриптивную статистику. Для оценки различий признаков, имеющих непрерывное распределение, применяли t-критерий Стьюдента. Различия между показателями в разных группах считали значимыми при $p < 0,05$. Для оценки значимости различий качественных признаков в несвязанных группах применяли критерий χ^2 .

Результаты и обсуждение. По результатам морфологического исследования материала после опорожнения матки у всех женщин с прерыванием беременности на фоне ХП и анемии (n=360) диагностирован ХЭ. Диагностика плацентарного полипа у троих женщин в течение двух месяцев после вмешательства выступала исключением их из исследования.

Возрастные категории женщин с прерыванием беременности на фоне ХП и анемии оказались следующими: 31,3% составили группу 18-24 года, 40,3 – 25-30, 22,9% – 31-35 лет. Женщин 36-40 лет в группе с ХП оказалось больше, чем с анемией, в 9 раз (48,6% против 5,5% соответственно, $p = 0,0005$). Средний возраст в группе с ХП составил $27,1 \pm 5,7$, анемией – $26,5 \pm 5,2$ года ($p > 0,05$).

Количество родов в группе с анемией оказалось выше в полтора раза, чем в группе с ХП (58,3% против 36,1, $p = 0,0006$), наличие абортов в анамнезе выявлено у 41,0% женщин, самопроизвольных выкидышей – у 30,1, трубной беременности – у 9,8, неразвивающейся беременности – у 11,1%.

Средний срок прерывания текущей беременности в группе с ХП составил $8,4 \pm 2,2$ недели, с анемией – $7,6 \pm 2,5$ недели ($p > 0,05$).

Анализ микробной контаминации отделов урогенитального тракта женщин с прерыванием беременности на фоне ЭГЗ осуществляли одновременно с оценкой иммунологической реактивности организма, особенно при персистенции инфектов в эндометрии.

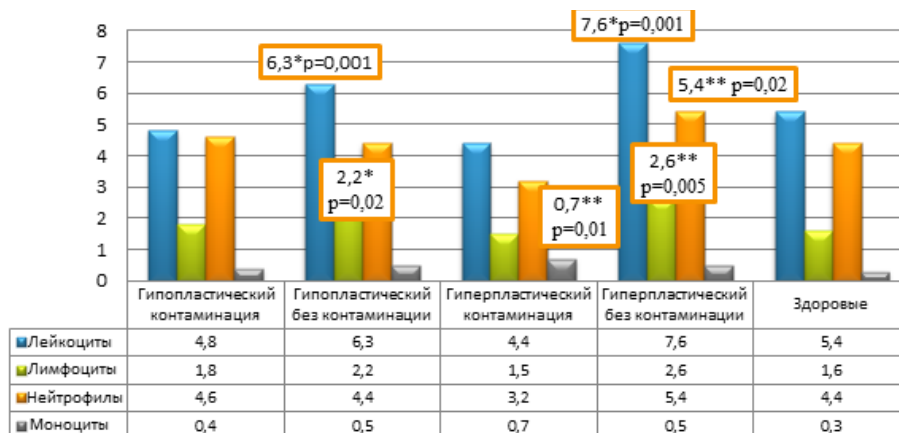
Заключение о нормоценозе сделано в 6,6% образцов вагинального отделяемого женщин с ХЭ и 58,1% – у женщин без воспаления ($p = 0,0005$). Субнормоценоз отличал 12,0% всех женщин с прерыванием беременности на фоне ЭГЗ. Бактериальный вагиноз (БВ) диагностирован у 73,4% женщин с гипопластическим типом ХЭ, у 51,9 – с гиперпластическим ($p = 0,006$), у 25,7% – в отсутствие воспалительного процесса ($p = 0,0005$). Вагинит выявлен у трети женщин с гиперпластическим вариантом ХЭ (32,5%) и втрое реже

(10,3%) – у женщин с гипопластическим ($p = 0,0005$).

Частота выявления инфектов в цервикальном канале в выборке с ХЭ превосходила показатели в эндометрии, независимо от типа воспаления. Культуральная диагностика способствовала выявлению значительной обсемененности цервикального канала в подтверждение высокой частоты БВ.

Персистенция *Enterococcus faecalis* в эндометрии оказалась свойственна каждой десятой женщине с ХЭ, независимо от типа (9,9% в среднем). В цервикальном канале инфекты выявлялись у трети женщин с гипопластическим типом воспаления ($p = 0,004$), у четверти – с гиперпластическим ($p = 0,0006$). Контаминация цервикального канала *Escherichia coli* отличала треть всех женщин с ХЭ (32,4% в среднем), при большей частоте ее персистенции в слизистой матки (вдвое) при гипопластическом типе (18,8% против 7,9%) ($p = 0,004$). Частота выявления *Bacteroides fragilis* в эндометрии женщин с гипопластическим типом ХЭ оказалась выше, чем в цервикальном канале, в четыре раза (11,0%) ($p = 0,007$). Интенсивность колонизации β -гемолитическим стрептококком (*Streptococcus pyogenes*) (>104 КОЕ/мл) в цервикальном канале оказалась выше, чем в слизистой матки всех женщин с ХЭ (14,0% против 4,9% в среднем, $p < 0,05$).

Анализ иммунологического профиля женщин с ЭГЗ, прерывание беременности которых было обусловлено хроническим эндометриальным воспалением, подтвержденным гистологически, включал: оценку лейкограммы (рис. 1), клеточных и гуморальных факторов реактивности – в зависимо-



Примечание. На рис. 1-3: различия показателей статистически значимы между группами с/без контаминации * ($p < 0,05$) – для гипопластического типа, ** – гиперпластического типа, # – для другого гистотипа ХЭ с контаминацией (рис. 2)

Рис. 1. Лейкоцитарный профиль в зависимости от наличия контаминации слизистой матки

сти от наличия или отсутствия инфектов в слизистой матки (рис. 2).

($p < 0,05$), у женщин с гипопластическим типом содержание IgA оказалось

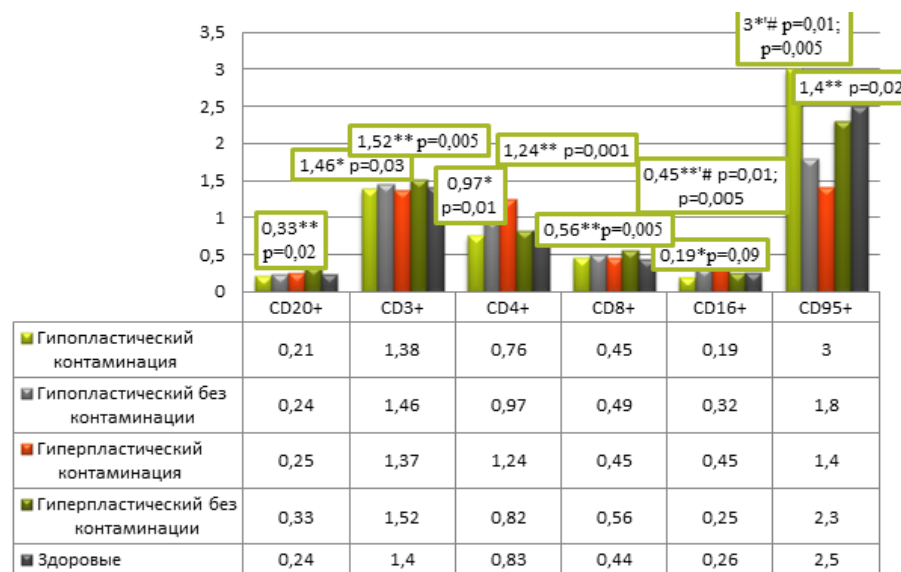


Рис. 2. Маркеры клеточного иммунитета лимфоцитов при различных типах ХЭ в зависимости от инфицированности слизистой матки

Микробная контаминация слизистой матки инфектами сопровождалась меньшей лейкоцитарной реакцией в сравнении с интактной слизистой при обоих типах ХЭ ($p = 0,001$). Аналогичная тенденция выявлена в отношении лимфоцитов и нейтрофилов, сниженных при контаминации слизистой на фоне гиперпластического типа ХЭ ($p = 0,005$ и $p = 0,02$ соответственно), наряду с моноцитарной реакцией ($p = 0,01$).

Контаминация инфектами слизистой матки при гипопластическом типе ХЭ сопровождалась некоторым угнетением продукции факторов клеточного иммунитета CD3+, CD4+, CD20+, CD16+ ($p < 0,05$) на фоне избыточной экспрессии маркера апоптоза CD 95+ ($p < 0,05$). Векторность иммуноопосредованных реакций при гиперпластическом типе ХЭ с эндометриальной персистенцией инфектов заключалась в избыточной активности отдельных факторов (CD4+)($p = 0,001$), индуцированных NK CD16+ ($p = 0,01$).

Уровень IgA при контаминации слизистой матки оказался повышен (рис.3), независимо от типа ХЭ ($p < 0,05$). Содержание IgM в группе с гиперпластическим вариантом ХЭ было выше, чем в группе с интактной слизистой ($p = 0,02$), как и в группе с гипопластическим типом ($p = 0,001$). Женщин с гиперпластическим типом ХЭ и контаминацией слизистой отличал повышенный уровень иммуноглобулинов в сравнении с интактной

повышено ($p = 0,01$) в отличие от низких показателей IgM ($p = 0,001$) и IgG ($p = 0,005$).

Нарушения микроархитектоники слизистой матки при гистероскопической визуализации в группах с репродуктивными потерями на фоне ЭГЗ – ХП и анемии, свидетельствовали о высокой частоте ХЭ в двух вариантах – гипо- и гиперпластическом как предиктора эмбриоматочного взаимодействия. Роль ХЭ как одной из ведущих причин прерывания беременности на ранних сроках подтверждена исследованиями отечественных и зарубежных авторов [2,4,10].

Основанием для антибактериальной терапии выступало наличие продуктивного воспаления в слизистой матки с учетом чувствительности выявленных в эндометрии инфектов, сопутствующей патогенной флоры в локусах урогенитального тракта. Патоморфологическое подтверждение ХЭ обосновывает необходимость последующей реализации схемы лечения хронических воспалительных заболеваний органов малого таза.

Характер локальных повреждений и функциональной активности резерва иммунокомпетентных клеток (факторы гуморального иммунитета, популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов крови) на фоне высокой микробной обсемененности локусов урогенитального тракта обосновывает целесообразность комплексной реабилитационной терапии [7,8]. Очевидно, что традиционное лечение ХЭ у женщин с хроническими ЭГЗ – ХП и анемией, выступающими дополнительным фактором иммунного дисбаланса, не приводит к восстановлению клеточно-гуморальных систем до состояния «ресурсности», особенно – для элиминации наличествующего инфекта.

Исследование активности клеточного и гуморального звеньев иммунитета с учетом типа воспаления ХЭ и микробной контаминации слизистой матки позволит осуществлять адекватную выявленным нарушениям у женщин с ХП и анемией после прерывания беременности реабилитацию.

Заключение. Роль ХЭ в генезе репродуктивных потерь подтверждает формирование аномальных эмбриоплацентарных взаимоотношений на

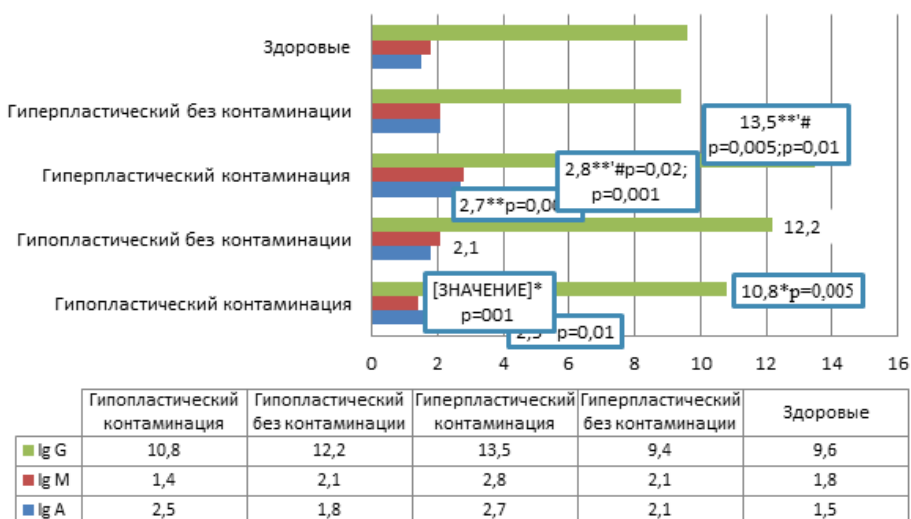


Рис. 3. Реактивность гуморальных факторов в зависимости от наличия контаминации слизистой матки

фоне неполноценной инвазии цитотрофобласта в воспаленную слизистую матки. Полагаем целесообразным пошаговое обследование женщин с анемией и ХП с целью выявления причин прерывания беременности, верификации хронического воспаления эндометрия с выделением при гистероскопии типов ХЭ – гипопластического и гиперпластического.

Выявлена значительная микробная контаминация нижних отделов генитального тракта женщин с прерыванием беременности на фоне анемии и ХП: нормоценоз только у 6,6%, БВ отмечали в полтора раза чаще при гипопластическом типе ХЭ (73,4%), вагинит при гиперпластическом – в три раза (32,5%). Инфицирование цервикального канала женщин с ХЭ обнаруживали чаще, чем эндометрия, независимо от типа воспаления.

Escherichia coli выявляли в цервикальном канале у трети всех женщин с ХЭ, *Enterococcus faecalis* – у трети с гипопластическим типом. Выявлена эндометриальная персистенция при гипопластическом типе ХЭ *E.coli* вдвое чаще, чем в цервикальном канале, бактероидов – в четыре раза (11,0%).

Наличие продуктивного воспаления в слизистой матке сопровождалось снижением уровня лейкоцитов, лимфоцитов и нейтрофилов с формированием иммунодефицитного состояния. Выявлены особенности иммунного фенотипа женщин с гиперпластическим типом ХЭ при персистенции инфектов в эндометрии: моноцитарная реакция крови, активность NK CD16+, CD4+; с гипопластическим – снижение продукции клеточных факторов CD3+, CD4+, CD20+, CD16+ на фоне избыточной – CD 95+. Микробная контаминация эндометрия при гипопластическом типе ХЭ сопровождалась снижением иммуноглобулинов IgG, IgM при повышении IgA в сравнении с интактной слизистой, при гиперпластическом – снижением уровня всех иммуноглобулинов.

Комплексный подход при ведении женщин с прерыванием беременности на фоне анемии и ХП на основании результатов микробиологического и иммунологического исследований способствует выбору патогенетической терапии при различных типах ХЭ. Показана необоснованность антибактериальной терапии при аутоиммунном эндометрите (в отсутствие микробной контаминации локусов генитального тракта, при иммунодефицитном состоянии). Коррекция выявленных иммунных сдвигов выступает значимым инструментом стратегии реабилитации женщин с репродуктивными потерями на фоне ХП и анемии, снижение противoinфекционной защиты организма которых предопределяет отсутствие прегравидарного оздоровления.

Литература

1. Активность местного иммунновоспалительного процесса у пациенток с бесплодием на фоне хронических инфекционно-воспалительных заболеваний урогенитальной сферы в стадии клинической ремиссии / А.Н. Трунов, И.О. Маринкин, В.М. Кулешов [и др.] // Медицина и образование в Сибири. – 2012. – №6. – С. 55.
2. Activity of local immuno-inflammatory process in patients with infertility against the background of chronic infectious and inflammatory diseases of urogenital sphere in the stage of clinical remission / A.N. Trunov, I.O. Marinkin, V.M. Kuleshov [et al.] // Medicine and education in Siberia. – 2012. – №6. – P. 55.
3. Анализ морфоструктурных изменений эндометрия на фоне различных схем прегравидарной подготовки у пациенток с привычным невынашиванием беременности / Н. А. Илизарова, В. М. Кулешов, И. О. Маринкин [и др.] // Вестник. Нац. медико-хирургич. центра им. Н. И. Пирогова. – 2009. – Т. 4, № 1. – С. 100–104.
4. An analysis of morphological and structural changes in the endometrium on the background of various schemes of pregravidar preparation in patients with the recurrent pregnancy loss / N.A. Ilizarova, V.M. Kuleshov, I.O. Marinkin [et al.] // N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center Bulletin. – 2009. – V. 4, № 1. – P. 100–104.
5. Зайнетдинова Л. Ф. Восстановление репродуктивной функции у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием, ассоциированным с актуальными генитальными инфекциями / Л. Ф. Зайнетдинова // Вестн. ЮУрГУ. – 2010. – №6. – С. 33–36.
6. Zainetdinova L.F. Restoration of reproductive function in women with tubal-peritoneal infertility associated with actual genital infections / L.F. Zainetdinova // Vestnik SUSU. – 2010. – №6. – P. 33–36.
7. Радзинский В. Е. Иммунная партитура беременности. Привычное невынашивание и хронический эндометрит / В. Е. Радзинский, Е. Ю. Запертова, М. Л. Полина // Status Praesens. – 2011. – Т. 5, №2. – С. 30–35.
8. Radzinsky V. E. Immune score of pregnancy. The recurrent pregnancy loss and chronic endometritis / V.E. Radzinskiy, E.Yu. Zapertova, M.L. Polina // Status Praesens. – 2011. – V. 5, №2. – P. 30–35.
9. Сидельникова В. М. Невынашивание беременности: руковод. для практич. врачей / В. М. Сидельникова, Г. Т. Сухих. – М.: Мед. информ. агентство, 2010. – 536 с.
10. Sidelnikova V.M. Pregnancy loss: guide for pract. physicians / V.M. Sidelnikova, G.T. Sukhikh. – M.: Med. inform. agency, 2010. – 536 p.
11. Сухих Г.Т. Иммунология беременности // Г.Т. Сухих, Л.В. Ванько. – М.: РАМН, 2003. – 400 с.
12. Sukhikh G.T. Immunology of pregnancy / G.T. Sukhikh, L.V. Vanko. – M.: RAMN, 2003. – 400 p.
13. Сухих, Г. Т. Хронический эндометрит: рук-во / Г. Т. Сухих, А. В. Шуршалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 64 с.
14. Sukhikh G.T. Chronic Endometritis: guide / G.T. Sukhikh, A.V. Shurshalina. – M.: GEOTAR-Media, 2010. – 64 p.
15. Хаитов Р.М. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы: рук. для врачей / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин, А.А. Ярилин. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2009. – 352 с.
16. Khaitov R.M. Clinical immunology manual. Diagnosis of diseases of immune system: hand. for doctors R.M. Khaitov, B.V. Pinegin, A.A. Yarin. – M.: GEOTAR - Media, 2009. -352 p.
17. McQueen DB, Perfetto CO, Hazard FK, Lathi RB. Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss / Fertil Steril 2015;104:927–931.
18. McQueen DB, Perfetto CO, Hazard FK, Lathi RB. Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss. Fertil Steril. 2015; 104:927–931.doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.06.044.
19. 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 (2): 437-41.
20. 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 (2): 437-41. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.12.131.