

СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ХРОНІЧНОГО ЕНДОМЕТРИТУ

Доц. Л. В. Снопкова, доц. В. І. Черепова, доц. Л. І. Кандиба, доц. І. М. Сикал

Харківська медична академія післядипломної освіти

Хронічний ендометрит (ХЕ) є однією з важливих нозологічних форм у сучасній гінекології у зв'язку з порушеннями репродуктивної функції (невиношуванням, безпліддям) і розповсюдженістю захворювання. Незважаючи на суттєвий прогрес у вивченні ХЕ і набутий практичний досвід, особливі труднощі виникають саме при його діагностиці. Відсутність єдиного специфічного діагностичного критерію, різноманітність поглядів на можливості й інформаційну цінність численних методів зумовлюють діагностичні помилки та пов'язану з цим недостатню ефективність лікування. Тому ми вважали за доцільне узагальнити сучасні погляди на діагностику ХЕ в поданому огляді літератури.

Ключові слова: хронічний ендометрит, методи діагностики, верифікація діагнозу.

Проблема хронічного ендометриту залишається надзвичайно актуальною тому, що цей «матковий» чинник часто призводить до порушення менструальної та генеративної функції: невиношування, безпліддя [1, 8, 14, 15]. ХЕ — клініко-морфологічний синдром, при якому внаслідок персистувального пошкодження ендометрія інфекційними агентами виникають множинні вторинні морфофункціональні зміни, які порушують циклічну біотрансформацію та рецептивність слизової оболонки матки [3, 6, 11].

Розповсюдженість ХЕ, за різними даними літератури, коливається від 0,2 до 14,6 %, при безплідді — 66 %, при звичному невиношуванні досягає 85 % [2, 4, 5, 10]. Такі коливання частоти ХЕ пояснюються різними підходами до діагностики цієї патології.

Ураховуючи відсутність вираженої клінічної картини, єдиного специфічного методу для встановлення діагнозу, сучасна діагностика ХЕ базується на комплексному використанні даних анамнезу, клініки, діагностичних методів та їх оцінюванні [1, 17, 24].

Мікробіологічний метод. Це традиційне мікробіологічне дослідження біоптатів для ідентифікації інфекційного агента з визначенням чутливості до антибактеріальних препаратів. Одержання матеріалу здійснюється при кюретажі, аспірації вмісту порожнини матки, пайпель-біопсії на 7–10 день менструального циклу (МЦ) [6, 11, 16, 20]. Найбільш достеменним є виявлення інфекційного

патогену саме в ендометрії при ХЕ. Більшість авторів наполягають на неможливості стерильності матки внаслідок постійної дії для різних інфекційних агентів із нижніх відділів статевого тракту. Загальновідома розбіжність мікрофлори в піхві, ендocerвіксі та ендометрії як кількісна, так і за видовим складом від часткової до повної, і відсутності збігання патогенів цих біотопів [10, 11, 22, 24]. Однакова мікрофлора в ендометрії й ендocerвіксі виявляється лише у 22–33 % випадків. При ХЕ у 42–70 % жінок із персистенцією умовно-патогенної флори в ендометрії спостерігається дисбіоз піхви. Структура збудників змінюється зі збільшенням значущості вірусної умовно-патогенної флори, зростає її резистентність.

У широкому спектрі умовно-патогенної флори при ХЕ найпоширенішими в ендометрії і цервікальному каналі є мікроорганізми: *Staphylococcus epidermidis* — 20–23 %, *Enterococcus faecalis* — 15–33 %, *Escherichia coli* — 23–25 %, у титрі $> 10^4$ КОО/мл у цервікальному каналі, рідше *Klebsiella* та ін. В ендометрії монокультура спостерігається рідко — у 15–25 % випадків, а в решти жінок — асоціації 2–3 мікроорганізмів. Збудниками специфічного ХЕ виявляються: хламідії — до 20 %, трихомонади — 1–3 %, герпес — 2–3 %, мікоуреаплазми — 28 %, гонокок — 4–5 %, гриби роду *Candida* — 15 %, рідше мікобактерії туберкульозу [3, 4, 17, 21].

Великий діапазон коливань результатів кількості та спектра мікроорганізмів та їх розбіжність може бути пов'язана з необхідністю використання

особливих мікробіологічних умов виявлення анаеробних збудників. Усе це зменшує ступінь інформативності мікробіологічного методу, який вважається нині слабким ланцюгом у діагностиці ХЕ. Недоліком можна вважати також тривалі терміни культивування мікроорганізмів, необхідність збереження їх життєздатності до надходження біоматеріалу до лабораторії. Взагалі в 20–30 % випадків етіологія ХЕ залишається невідомою [4, 11, 22]. Але суттєвою перевагою цього методу є визначення чутливості флори до антибактеріальних препаратів.

Новим методичним підходом до виявлення мікробного спектра при урогенітальних інфекціях, що передаються статевим шляхом, став метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Перевагами цього методу вважаються можливість прямого визначення збудників інфекцій, а саме ідентифікування молекули ДНК; високий рівень специфічності; чутливість методу навіть до виявлення поодиноких клітин; одержання результатів у короткий термін — 4–5 год порівняно з бактеріологічним.

Особливо показана ПЛР у пацієток із негативним результатом бактеріологічного дослідження за наявності клініки з латентним перебігом або факторів ризику для контролю ефективності лікування. Недоліки ПЛР: неможливість визначення чутливості збудників до антибактеріальної терапії і наявності та ступеня місцевої загальної реакції.

Морфологічний метод. Загально визнаним «золотим» стандартом діагностики ХЕ залишається морфологічне дослідження ендометрія, в алгоритмі обстеження цей метод вважається обов'язковим.

Критерії морфологічної діагностики ХЕ

1. Лімфоїдні інфільтративні процеси в базальному та функціональному шарах ендометрія, які розташовані навколо залоз і судин. Низький ступінь активності запального процесу характерний для мікоплазм, вірусів герпесу та цитомегаловірусу, хламідій і навпаки, при бактеріальній та мікст-інфекції — високий ступінь запальної активності.

2. Фібрування строми ендометрія з перевагою в усіх етіологічних варіантах ХЕ сполучної тканини, що найбільш виражена при хламідійній інфекції.

3. Склероз стінок спіральних артерій ендометрія притаманний тривалому перебігу хронічного запалення.

Класифікація ХЕ за морфологічними ознаками
Поєднання гістологічного дослідження біоптату ендометрія з гістроскопічною картиною створює можливість виділення основних морфотипів ХЕ:

I тип — гіперпластичний, із нерівномірно гіпертрофованим ендометрієм із мікрополіпами, синехіями.

II тип — гіпопластичний, або ендометріальна дистрофія з нерівномірною перевагою витонченого ендометрія.

III тип — змішаний, із нерівномірною товщиною ендометрія від витонченого до поліпоподібного розростання [2, 6, 10].

Імуногістохімічний метод (ІГХ). Суть ІГХ дослідження полягає в ідентифікації різних специфічних унікальних антигенів-маркерів в ендометрії шляхом зв'язування їх відповідними антитілами. Для ІГХ використовується широкий спектр маркерів, серед яких виділяють CD-антигени лімфоцитів. Найхарактернішими для ХЕ є такі маркери: CD68+, CD45+, CD56+, CD20+, CD16+, рідше CD4+, CD8+. Спостерігається велика різноманітність різних комбінацій фенотипів лімфоцитів та їх інформативності, що пов'язано з можливостями лабораторій і використанням неоднакового набору маркерів. Для аутоімунного ХЕ визнається характерним збільшення CD56+ в кількості 25–60 у полі зору [12, 13, 14, 23].

Згідно з сучасними уявленнями, особливою ознакою ХЕ вважається наявність маркерів плазматичних клітин CD138+ у лімфоїдних інфільтратах строми ендометрія, це дає змогу збільшити інформативність і підвищує остаточну верифікацію діагнозу ХЕ на 25–30 %, що в практиці є особливо важливим у складних клінічних ситуаціях із сумнівними морфологічними даними. В інших публікаціях слід відзначити відсутність кореляції між вираженою клінікою ХЕ і кількістю плазматичних клітин, і взагалі існує протиріччя з приводу їх кількості: від наявності 1–2 клітин до 47–50 в полі зору або їх відсутності взагалі. Але існує думка, що в жінок із порушенням фертильності за наявності клініки ХЕ та відсутності плазматичних клітин все ж таки доцільно розглядати діагноз як ХЕ [2, 6, 12, 13].

Виявляється залежність характеру та ступеня імунних змін при ХЕ від морфотипу ендометрія. Пригнічення клітинного імунітета спостерігається при гіперпластичному типі, аутоімунних процесах; гіпореактивність, імунодефіцит — при гіпопластичному типі; різний ступінь

реактивності — при змішаному типі. Кількість плазматичних клітин досягає 70 % частіше при гіперпластичному та змішаному морфотипах і рідше при гіпопластичному — до 40 %. Атрофічні пошкодження клітин базального й функціонального шарів ендометрія характерні найчастіше для гіпопластичного варіанта — 85 %. Гіперпластичний тип характеризується вогнищевою гіперплазією базального шара, при змішаному типі — наявністю фіброзу й атрофії.

Нині загально визнаним для верифікації діагнозу ХЕ вважається одержання результатів морфологічного та ІГХ методів, а саме виявлення тріади ознак: наявність лімфоцитарних інфільтратів, фіброзу стромі, склерозу стінок маткових судин і обов'язково плазматичних клітин.

При тривалій персистенції інфекції та запаленні тканин, у тому числі ендометрія, при ХЕ порушується співвідношення прозапальних і регуляторних цитокінів із перевагою Th-1, IL-1, IL-8, IL-12, IL-16, γ -інтерферони, які призводять до виражених запальних реакцій навіть при їх низькій концентрації, і Th-2, IL-4, IL-5, IL-10, які забезпечують також гуморальні реакції. Слід відзначити, що ця відповідь організму на інфекцію не є специфічною та для діагностики ХЕ не має суттєвої інформативності.

Специфічним фактором імунного захисту вважається гуморальний імунітет. У сироватці крові з'являються вироблені В-лімфоцитами імуноглобуліни IgA, IgM і IgG, специфічні для виявлення інфекційних патогенів в ендометрії та в інших тканинах. Метод імуноферментного аналізу дає змогу визначити гострий або хронічний перебіг захворювання і тому вважається обов'язковим в обстеженні жінок із ХЕ.

Рецептивність ендометрія. Останнім часом використовується термін «рецептивність» ендометрія, тобто його чутливість, сприйнятливості до гормонів — а саме Е і П (естрогенів і прогестерону). ХЕ навіть вважають зручною патологічною моделлю рецепторного дисбалансу з порушенням рецепції на дію цих гормонів навіть при задовільному їх синтезі, що і призводить до неповноцінності циклічної трансформації ендометрія, порушення фертильності.

ІГХ-метод дає кількісне і якісне визначення рецепторів ендометрія до Е і П. Це стало можливим із 90-х років ХХ ст. і вважається одним із важливих досягнень гінекологічної ендокринології. Систематизований огляд літератури свідчить

про велику розбіжність результатів оцінки рецепторного статусу ендометрія при ХЕ: від підвищення до зниження експресії Е- і П-рецепторів або зовсім відсутності цих змін. Але все-таки більшістю авторів визнається характерним для ХЕ зниження активності Е- і П-рецепторів при всіх морфотипах ендометрія, особливо в його стромі, чим і пояснюється зниження товщини ендометрія. Рекомендується доцільним визначення коефіцієнту концентрації Е/П-рецепторів, який складає в залозах ендометрія 0,97 (контроль 1,42), а в стромі 0,41 (контроль 0,58). Залежно від інфекційного патогену виявляється порушення рецепторного балансу від легких форм при моноінфекції мікоплазмою до більш тяжких при вірусних або хламідійних збудниках [4, 11, 17, 24].

Морфологічний і ІГХ методи нині визнаються «золотим» стандартом діагностики ХЕ і важливою частиною верифікації діагнозу. Але тривалість проведення ІГХ-досліджень (від доби до тижня), складність самого методу, економічна затратність обмежують застосування його в практичній діяльності. Крім того, має значення наявність сучасного обладнання в лабораторіях, досвідченість персоналу. Наявність суб'єктивності в прийнятті рішень зумовлює можливість одержання хибних результатів.

Інструментальні методи. Гістероскопія — це малоінвазивний метод обстеження порожнини матки, який виконується на 6–11 день МЦ. Гістероскопія може бути діагностичною (огляд ендометрія, біопсія його тканини), лікувально-хірургічною, контрольною. В останнє десятиріччя майже не використовується вишкрібання порожнини матки, що пояснюється травматизацією ендометрія. Для діагностики рекомендується проведення (навіть в амбулаторних умовах) так званої офісної гістероскопії.

Характерні ознаки ХЕ при гістероскопії: нерівномірність товщини ендометрія, його гіперемія, поодинокі крововиливи, поліпоподібні невеликі ділянки гіпертрофії, кровоточивість при контакті з інструментарієм тощо. Відсутність типових специфічних гістероскопічних картин ендометрія при ХЕ ускладнює його діагностичну та знижує інформативну цінність. Але нині вважається обов'язковим проведення при ХЕ гістероскопії з біопсією ендометрія для гістологічного та ІГХ досліджень, одночасного вишкрібання порожнини матки. Біоптат ендометрія одержують із підозрілих на наявність запалення

білісуватих вогнищ на тлі гіперемії. Дискусійною може вважатися недоцільність проведення гістероскопії з біопсією за відсутності симптомів ХЕ, але треба констатувати можливість безсимптомного перебігу ХЕ за його наявності [3, 7, 8, 18].

Використання лише однієї гістероскопії може призвести до одержання хибних результатів, тому тільки в комплексі з іншими методами підвищується її інформативність, а разом із морфологічним методом можливе виділення морфотипів ендометрія при ХЕ.

УЗД (ультразвукове дослідження) ендометрія є обов'язковим при ХЕ неінвазивним, інформативним методом — 80–85 %. Трансвагінальне двомірне УЗД проводиться на 5–7 і 17–21 дні МЦ.

Сонографічні ознаки ХЕ: зміна товщини ендометрія, його утончення в II половині МЦ < 0,6 см; розширення порожнини матки до 0,4–0,7 см після менструації з асиметрією передньої та задньої стінок матки; нерівність контурів ендометрія; неоднорідність ехоструктури ендометрія; поява підвищеної ехогенності ділянок різних розмірів і форм у проліферативну фазу, гіперехогенні включення в базальному шарі ендометрія; синехії в порожнині матки; дифузно-вогнищеві та кістозні зміни в субендометріальній зоні; поява пухирців газу [3, 7, 8, 11].

УЗД не є високоспецифічним методом і належить до допоміжних. Але слід відзначити його суттєве значення у виявленні синхронності трансформації ендометрія за фазами МЦ для встановлення діагнозу ХЕ і здійснення контролю за ефективністю лікування й реабілітації фертильності.

Доплерівський ехометод широко використовується в гінекології.

Доплерометричні ознаки при ХЕ: зниження кровотоку в базальних та спіральних артеріях матки; підвищення ІР (індекс резистентності) в 1,5–2 рази порівняно з показниками у здорових жінок; розширення аркуатних вен матки в 2–3 рази до 4–6 мм; розширення вен параметрія [3, 7, 8, 11].

За даними більшості дослідників, відзначається наявність гіповаскуляризації матки при всіх морфотипах ХЕ, а підвищення ІР найбільш характерне для гіпопластичного типу. Варикоз вен матки характерний для жінок із тривалим ХЕ із больовим синдромом.

Для підвищення інформативності УЗД рекомендується використання при доплерографії нових технологій: кольорову УЗД-доплерометрію, тривимірну візуалізацію. Інтерпретація результатів інструментальних даних ускладнюється відсутністю їх специфічних ознак, наявністю суб'єктивізму.

ВИСНОВКИ

Узагальнюючи сучасні погляди на можливості діагностики ХЕ, слід визнати необхідним алгоритм обов'язкового комплексного обстеження неінвазивними методами: мікробіологічні, лабораторні, інструментальні. Але для кінцевої верифікації діагнозу ХЕ «золотим» стандартом залишається високоінформативний і більш специфічний інвазивний метод гістероскопії з біопсією ендометрія для гістологічного й ІГХ дослідження. Попри все, результати одержаного практичного досвіду не завжди задовольняють дослідників, і тому в перспективі необхідне вдосконалення існуючих методів діагностики з уніфікацією оцінки їх результатів і пошук нових із виявленням більш специфічних ознак ХЕ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аборт — предиктор порушень репродуктивного здоров'я жінки / Вовк І. Б. та ін. // Здоров'я жінки. Київ, 2014. С. 44–47.
2. Авраменко Н. В., Гридина І. Б., Ломейко Е. А. Хронический эндометрит как фактор нарушения репродуктивного здоровья женщин // Запорожский медицинский журнал. 2015. № 6. С. 92–97.
3. Взгляд практического врача на воспалительные заболевания органов малого таза у женщин / Веропотвелян П. Н. и др. // Медичні аспекти здоров'я жінки. 2016. № 4. С. 46–53.
4. Воронкова Н. М. Лікування хронічного ендометриту на етапі прегравідарної підготовки // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2018. № 4. С. 81.
5. Вплив гепаргіну на реалізацію репродуктивної функції в жінок із хронічними запальними захворюваннями внутрішніх статевих органів / Дубчак А. Е. та ін. // Здоров'я України. Київ, 2015. С. 42–43.
6. Кишакевич І. Т., Коцабин Н. В., Радченко В. В. Ендометрій у фокусі уваги гінеколога: роль гістероскопії та імуногістохімії в діагностиці хронічного ендометриту, вибір лікування // Репродуктивна ендокринологія. 2017. № 2. С. 24–27.

7. Кондратюк В. В. Інструментальні методи дослідження в гінекології // Медичні аспекти здоров'я жінки. 2015. № 4. С. 10–19.
8. Лисица В. Ведение пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза. Обзор рекомендаций Британской ассоциации сексуального здоровья и ВИЧ // Медичні аспекти здоров'я жінки. 2018. № 3. С. 17–23.
9. Метод відновлення рецептивності ендометрія при ендометріальній формі непліддя / Горбатюк О. Г., та ін. // Медичні аспекти здоров'я жінки. 2017. № 6. С. 42–44.
10. Пірогова В. І., Козловський І. В. Реабілітація репродуктивної функції у жінок з хронічним ендометритом // Здоров'я жінки. 2015. № 2. С. 94–96.
11. Радько В. Ю. Профілактика невиношування вагітності у жінок з хронічним ендометритом в анамнезі : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Нац. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П. Л. Шупика; Мед. ін-т Сум. держ. ун-ту. Київ: [б.и.], 2016. 19 с.
12. Рожковська Н. М., Степановичус О. М. Особливості функціонального стану антигенпрезентуючих клітин ендометрія у хворих із глибоким інфільтративним ендометріозом // Репродуктивна ендокринологія. 2015. № 1. С. 44–46. URL : <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2015.21.44-46>.
13. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis / Bouet P. E., Hachem E. I., Monceau E. et al. // Fertil. Steril. 2016. Vol. 105. P. 106–110. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.025.
14. Chronic Endometritis: potential cause of infertility and obstetric and neonatal complication / Kitaya K., Mat-subayashi H., Yamaguchi K. et al. // Am. J. Reprod. Immunol. 2016. № 75. P. 13–22. URL : <https://doi.org/10.1111/aji.12438>.
15. Efficient treatment of chronic endometritis through a novel approach of intrauterine antibiotic infusion: a case series / Sfakianoudis K., Simopoulou M., Nikas Y. et al. // BMC Womens Health. 2018. Vol. 18. № 197. P. 2–8. URL : <https://doi.org/10.1186/s12905-018-0688-8>.
16. Endometritis: new time, new concepts / Kitaya K., Takeuchi T., Mizuta S. et al. // Fertility and Sterility. 2018. Vol. 110 (3). P. 344–350. URL : <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.04.012>.
17. Evidens that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or Failure / Moreno I., Codofier F. M., Vilella F. et. al. // Am. J. Obstet. Gynecol. 2016. Vol. 215. P. 684–703. doi: 10.1016/j.ajog.2016.09.075.
18. Hysteroscopy before in vitro fertilization (InSIGHT): a multicentre, randomized controlled trial / Smit I. G., Kasius I. C., Eijkemans M. I. et al. // Lancet 2016. Vol. 387. № 10038. P. 2622–2629. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00231-2.
19. Park H. I., Kim Y. S., Yoon T. K. Chronic endometritis and infertility // Clin. Exp. Reprod. Med. 2016. Vol. 43 (4). P. 185–192. doi: 10.5653/cerm.2016.43.4.185.
20. Mc Queen D. B., Perfetto C. O., Hazard F. K., Lathi R. B. Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss // Fertil Steril. 2015. Vol. 104. P. 927–931. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.06.044.
21. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy / Cicinelli E., Matteo M., Tinelli R. et al. // Hum. Reprod. 2015. Vol. 30 (2). P. 323–330. doi: 10.1093/humrep/deu292.
22. The effect of intrauterine infusion of decrose on clinical endometritis cure rate and reproductive performance of daired cows / Machado V., Oikonomou G., Ganda E. et al. // J. Dairy Sci. 2015. Vol. 98 (6). P. 3849–3858. doi: 10.3168/jds.2014-9046.
23. The diagnosis of chronic endometritis in infertility asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology / Moreno I., Cicinelli E., Garcia-Grau I. et. al. // Am J Obstet Gynecol. 2018 Jun; 218 (6). P. 602.e1-602.e16. doi: 10.1016/j.ajog.2018.02.012.
24. Troedsson M. H., Woodward E. M. Our current understanding of the pathophysiology of equine endometritis with an emphasis on breeding-induced endometritis // Reprod. Biol. 2016. Vol. 16 (1). P. 8–12. doi: 10.1016/j.repbio.2016.01.003.

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА

Доц. Л. В. Снопкова, доц. В. И. Черепова, доц. Л. И. Кандыба, доц. И. Н. Сыкал

Хронический эндометрит (ХЭ) является одной из важных нозологических форм в современной гинекологии в связи с нарушениями репродуктивной функции (невынашиванием, бесплодием) и распространенностью заболевания. Несмотря на существенный прогресс в изучении ХЭ и приобретенный практический опыт, особые трудности возникают именно при его диагностике. Отсутствие единого специфического диагностического критерия, разнообразие взглядов на возможности и информационную ценность многочисленных методов обуславливают диагностические ошибки и связанную с этим недостаточную эффективность лечения. Поэтому мы сочли целесообразным обобщить современные взгляды на диагностику ХЭ в представленном обзоре литературы.

Ключевые слова: хронический эндометрит, методы диагностики, верификация диагноза.