

Реабілітація репродуктивної функції у жінок з хронічним ендометритом

В.І. Пирогова, І.В. Козловський

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

У процесі клінічного спостереження було встановлено, що препарат Лютеїна сприяє покращанню функціонального стану ендометрія при реабілітації репродуктивної функції у жінок з хронічним ендометритом (ХЕ). Тривалість застосування Лютеїни має становити не менше 3 міс в циклічному режимі після завершення антибактеріальної терапії ХЕ. Отримані дані дають підставу для включення препарату Лютеїна у комплекс реабілітації слизової оболонки матки при ХЕ.

Ключові слова: хронічний ендометрит, ультрасонографія ендометрія, Лютеїна, реабілітація репродуктивної функції.

Одним з пріоритетних напрямків сучасної охорони здоров'я є питання охорони здоров'я матері та дитини. У всіх цивілізованих країнах в наш час проводяться широкомасштабні дослідження, скеровані на вивчення причин порушення репродуктивної функції людини і розроблення методів, які відновлюють фертильність.

Ендометрій – це ключова структура в реалізації імплантації, яка є процесом складної інтеграції і взаємообміну сигналами між плодовим яйцем і клітинами ендометрія [1, 2].

Наслідком інфікування ендометрія є хронічний ендометрит (ХЕ). ХЕ – це клініко-морфологічний синдром, який характеризується комплексом морфофункціональних змін ендометрія запального генезу, що призводить до порушення нормальної циклічної трансформції і реєптивності тканини. Частота ХЕ згідно з даними різних авторів коливається від 2% до 73%, максимальна частота припадає на вікову групу 26–35 років. У сучасних умовах ХЕ характеризується зміною етіологічної структури з підвищенням значущості вірусної та умовно-патогенної мікрофлори, збільшенням мікст-інфекцій, а також зростанням резистентності мікрофлори до фармакотерапії [3].

Сучасна загальноприйнята класифікація ХЕ базується на етіологічному факторі, за останні десять років відбулись значні зміни в бік розширення списку специфічних форм захворювання. Існують вірусні (вірус папіломи людини – ВПЛ, цитомегаловірус, вірус імунодефіциту людини), хламідійні, мікоплазмові, грибові, протозойні і паразитарні специфічні ендометрити, окремо описаний саркоїдоз ендометрія. Для ідентифікації інфекційного агента обов'язково проводити ретельне мікробіологічне дослідження зскрібків ендометрія з визначенням чутливості флори до антибактеріальних препаратів. У третині випадків при гістологічно верифікованому ХЕ виявляють стерильні посіви ендометрія, що може свідчити про важливу роль умовно-патогенної флори в розвитку запального процесу або недостатньої детекції збудника, особливо у випадку вірусної інвазії [2].

Діагностика ХЕ базується на аналізі клінічних симптомів, даних анамнезу, ехографічної картини. Обов'язковим етапом діагностики захворювання є морфологічне дослідження ендометрія.

Клінічна картина. Тривала та часто безсимптомна персистенція інфекційних агентів в ендометрії призводить до виражених змін в структурі тканини, перешкоджає нормальній імплантації і плаценталізації, формує патологічну відповідь на вагітність, спричинює порушення проліферації та нормальної циклічної трансформції тканини [3]. Згідно з різними даними у хворих з безпліддям частота ХЕ становить в середньому 10% (від 7,8% до 15,4%). Серед

жінок з верифікованим ХЕ в 60% випадків діагностують безпліддя (в 22,1% – первинне, в 36,5% – вторинне безпліддя), невдалі спроби екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) та переносу ембріона в анамнезі відзначено у 40% жінок. Клінічна картина ХЕ значною мірою відображає глибину структурних і функціональних змін в тканині ендометрія. Неповноцінна циклічна трансформація ендометрія на тлі запального процесу, порушення процесів десквамації і регенерації функціонального шару ендометрія призводить до появи основних симптомів захворювання – маткових кровотеч (перименструальних, міжменструальних). Достатньо постійними є скарги на тягучий біль внизу живота, дисменорею та диспаревнію, нерідко відзначаються серозні і серозно-гнійні виділення з матки. Серед клінічних симптомів особливе місце посідає безпліддя (переважно вторинне), невдалі спроби ЕКЗ. Більше половини пацієнок в анамнезі відзначають інвазивні втручання в порожнину матки та на органах малого таза. Часто ХЕ поєднується з хронічним сальпінгоофоритом та спайковим процесом в малому тазу. Слід зазначити, що використання мінімальних критеріїв для діагностики запальних захворювань органів малого таза (ЗЗОМТ), які запропоновані CDC (Centers for Disease Control and Prevention, США, 1993), є інформативним у випадку з ХЕ тільки в 33%.

У цілому у 35–40% пацієнок будь-які клінічні симптоми захворювання відсутні [1, 2].

Ультразвукова діагностика. Кореляції між ультразвуковими та клінічними ознаками ендометриду, а також залежності від виду збудника не існує. Інколи, навіть на тлі вираженої клінічної симптоматики, ехографічне зображення матки може бути в межах норми.

Ехографічні критерії ХЕ вперше розроблені професором В.Н. Демидовим та співавторами (1993 р.) Дослідження проводять двічі на 5–7 та 17–21 день менструального циклу. Часто при ХЕ порожнина матки після менструації розширена до 0,4–0,7 см, у низці випадків має місце асиметричність розширення порожнини матки і нерівність внутрішньої поверхні ендометрія. Зміна структури ендометрія також виражається в виникненні в зоні середнього М-еха ділянок підвищеної ехогенності різної величини та форми. У середині ділянок виявляють окремі зони неправильної форми і зниженої ехогенності. Інша важлива ознака – наявність пухирців газу, іноді з характерним акустичним ефектом «хвоста комети». У базальному шарі ендометрія часто візуалізуються чіткі гіперехогенні утворення діаметром до 0,1–0,2 см, які є вогнищами фіброзу, склерозу або кальцинозу. Доволі рідкою, але важливою ознакою ендометриду, є асиметрія товщини передньої і задньої стінок ендометрія. Про наявність патології свідчить також витончення М-еха в другій третині менструального циклу менш як 0,6 см. У кожній п'ятій хворій відзначається наявність декількох з наведених ознак [3, 4].

Гістероскопія. На даний час для діагностики внутрішньоматкової патології широко використовують гістероскопію. Найбільш частими ознаками запального процесу в ендометрії є нерівномірна товщина ендометрія – 30% випадків, поліпоподібні розростання – 32,2%, нерівномірне забарвлення та гіперемія слизової оболонки – 23% і 11,8%, точкові крововиливи – 9%, вогнищева гіпертрофія слизової оболонки – 7%. Труднощі гістероскопічної інтерпретації даних пов'язані з відсутністю типових макроскопічних ознак ХЕ,

з вогнищевим характером запального процесу та стертими формами захворювання. Згідно з різними даними гістероскопія дозволяє за макроскопічними ознаками точно ідентифікувати ХЕ лише в 16–35% випадків [5]. За підозри на ХЕ гістероскопія важлива для виключення всього спектра внутрішньоматкової патології, для остаточної верифікації діагнозу у всіх випадках необхідно проведення морфологічного дослідження ендометрія.

Аналіз гістероскопічних картин у поєднанні з гістологічним дослідженням біоптату дав можливість виділити основні (наступні) морфотипи хронічного запального процесу в порожнині матки.

I морфотип – змішаний. Слизова оболонка матки блідо-рожева, нерівномірного забарвлення і товщини, з незмінними ділянками витонченого ендометрія та вираженим судинним малюнком, а також набряком і дифузною гіперемією з поліпозоподібним розростанням ендометрія.

II морфотип – гіперпластичний. Слизова оболонка блідо-рожева, нерівномірно гіпертрофована та набрякла з нерізко вираженим судинним малюнком, мікрополіпами та в окремих випадках некротизованою тканиною, мікрополіпами, синехіями.

III морфотип – гіпопластичний. Бліда, білуватого кольору слизова оболонка, нерівномірної товщини, з перевагою витонченого ендометрія.

IV морфотип – змішаний.

Гістологічне дослідження. «Золотим стандартом» діагностики ХЕ є морфологічне дослідження ендометрія, яке повинно бути обов'язковою ланкою в алгоритмі обстеження. Діагностичне вишкрібання слизової оболонки матки проводять в середню та пізню фазу проліферації, на 7–10-й день менструального циклу. В останні роки загальноприйнятими критеріями морфологічної діагностики ХЕ є:

- запальні інфільтрати, які складаються переважно з лімфоїдних елементів, розташованих навколо залоз та кровоносних судин, рідше – дифузно. Вогнищеві інфільтрати мають вигляд «лімфоїдних фолікулів» та розташовуються не тільки в базальному, але й у всіх відділах функціонального шару, до складу їх входять також лейкоцити і гістіоцити;
- наявність плазматичних клітин;
- вогнищевий фіброз стромы, притаманний тривалому перебігу хронічного запалення, іноді захоплює обширні ділянки;
- склеротичні зміни стінок спіральних артерій ендометрія, які характерні для тривалого перебігу захворювання і вираженої клінічної симптоматики.

Різниця в трактовці гістологічних особливостей ХЕ зумовлена наявністю варіантів, які визначаються особливостями загальної і тканинної реактивності, етіологічним фактором, тривалістю захворювання, наявністю загострень і ступенем їх вираженості [2, 5].

Лікування. Комплексна терапія ХЕ повинна бути етіологічно і патогенетично обгрунтованою, етапною і базуватися на результатах максимально ретельного обстеження [5]. Алгоритм лікування повинен враховувати всі ланки патогенезу захворювання.

Не викликає сумніву необхідність використання етіотропних препаратів для елімінації пошкоджувального агента або зниження вірусної активності. Беручи до уваги, що майже в 70% випадків ЗЗОМТ застосування рутинних методів діагностики не дозволяє виявити етіологічний фактор, емпірична протимікробна терапія завжди виправдана і сприяє достовірному зменшенню частоти клінічних симптомів. При цьому вона повинна забезпечувати елімінацію широкого спектра можливих патогенних мікроорганізмів, включаючи хламідії, гонококи, трихомонади, грамвід'ємні факультативні бактерії, анаероби, стрептококи і віруси. Виправдано призначення декількох курсів етіотропної терапії зі зміною груп препаратів [5].

Основу базової терапії повинні складати комбінації фторхінолонів та нітроїмідазолів, цефалоспоринов III покоління, макролідів і нітроїмідазолів, а також поєднання захищених пеніцилінів (амоксцилін/клавуланова кислота) з макролідами.

Другий етап лікування ХЕ скерований на відновлення морфофункціонального потенціалу тканини та усунення наслідків вторинних пошкоджень: корекція метаболічних порушень та наслідків ішемії, відновлення гемодинаміки і активності рецепторного апарату ендометрія. Даний етап лікування надзвичайно важливий, повинен бути продуманим і достатньо тривалим [6].

Дискусійним залишаються питання про доцільність використання циклічної гормональної терапії в комплексному лікуванні жінок з безпліддям на тлі ХЕ. Деякі науковці вважають, що при ХЕ призначення гормонотерапії виправдано лише за наявності гіпофункції яєчників або ановуляції, обгрунтовуючи свою думку тим, що призначення циклічної гормонотерапії може призвести до патологічної регенерації ендометрія при хронічному запаленні [6, 7].

Мета дослідження: вивчення ефективності і безпечності застосування препарату Лютеїна в комплексній реабілітації репродуктивної функції у жінок з ХЕ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під спостереженням перебували 60 пацієнок віком від 19 до 32 років з клінічним діагнозом «хронічний ендометрит». Середній вік пацієнок становив $25,2 \pm 6,8$ року.

Основну групу склали 30 хворих, яким у поєднанні зі стандартною системною терапією призначали препарат Лютеїна, до групи порівняння увійшли 30 пацієнок, які отримували стандартну терапію ХЕ (антибіотики широкого спектра дії, антимікотика, симптоматична терапія).

При виявленні асоціації специфічних збудників (хламідій, мікоплазм, уреаплазм) всім пацієнткам призначали курс специфічного лікування: антибіотики (тетрацикліни, макроліди, фторхінолони); імуномодулятори, гепатопротектори, протигрибкові препарати, місцеве лікування. Контроль ефективності лікування проводили через місяць після завершення курсу специфічної терапії.

Ефективність лікування оцінювали за клініко-лабораторним перебігом захворювання на основі динаміки скарг; змін гінекологічного статусу, ультразвукового моніторингу ендометрія на 3-му та 6-му місяці лікування.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проспективному аналізу піддано результати лікування 60 жінок фертильного віку, які перебували на стаціонарному лікуванні в гінекологічних відділеннях Львівського обласного клінічного перинатального центру з подальшим амбулаторним спостереженням. Усі жінки були госпіталізовані з приводу заворотної вагітності або абортів в ході. Термін гестації становив від 4 до 10 тиж. За даними клініко-лабораторного та інструментального обстеження всім хворим встановлено діагноз ХЕ.

При проведенні діагностики шляхом полімеразної ланцюгової реакції та виявлення антитіл до збудників в парних сироватках виявлення хламідійного інфікування мало місце у 11 (18,3%) жінок, наявність уреаплазми діагностовано у 9 (15,0%) пацієнок, мікоплазми – у 11 (18,3%).

Після евакуації плодового яйця з порожнини матки та проведення антибактеріальної та симптоматичної терапії пацієнтки перебували під амбулаторним спостереженням.

При запальному процесі в ендометрії утворюються набряк і лімфоїдна інфільтрація, що призводить до потовщення і неоднорідності структури. Товщина ендометрія (передньозадній розмір М-еха), яку вимірювали при трансвагінальному скануванні в I фазі менструального циклу становила від 2 до 22 мм (в середньому $9,8 \pm 4,8$ мм). У 25% жінок ендометрій був менше 5 мм, у 10% його товщина перевищувала 15 мм. Запалення, як правило, є дифузним процесом, однак окремі ділянки можуть мати неодинакову реакцію, що призводить до локальних змін, які в свою чергу при ультразвуковому дослідженні проявляються різною товщиною слизової оболонки передньої і задньої стінок, це спостерігається у 25% пацієнок.

Привертає увагу підвищення ехогенності ендометрія в проліферативній фазі циклу у 50% жінок, що частіше спостерігається у пацієток, які мали товщину слизової оболонки менше 10 мм. У той самий час у жінок з потовщенням ендометрія, а також у пацієток, у яких значення товщини ендометрія сягали верхньої межі норми, зниження ехогенності відзначалось і в II фазі циклу. У цілому гіпоехогенний ендометрій в секреторній фазі спостерігали в 40% випадків. Лише у 10% жінок ехогенність слизової оболонки відповідала фазі менструального циклу.

Пацієткам основної групи після проведення стандартної схеми лікування ХЕ призначали Лютеїну у формі інтравагінальних таблеток по 50 мг двічі на день з 15-го по 25-й день циклу протягом 6 міс.

Лютеїна – гормональний препарат, який містить екзогенний аналог гормону жовтого тіла – прогестерон. Форми препарату призначені для вагінального та сублінгвального застосування і створюють високі концентрації прогестерону в органах-мішенях.

При сублінгвальному та інтравагінальному застосуванні препарат добре адсорбується в системний кровообіг. Пік концентрації в плазмі при вагінальному застосуванні досягається протягом 6–7 год, при сублінгвальному застосуванні – протягом 1–6 год. Також слід зазначити відсутність втрати прогестерону на первинний печінковий метаболізм при сублінгвальному шляху застосування, що дозволяє створити максимальну концентрацію прогестерону в плазмі крові та в органах-мішенях. Для прогестерону характерний високий ступінь зв'язку з білками плазми, зокрема з альбумінами і транскортином. Добре накопичується в ендометрії. Прогестерон сприяє утворенню нормального ендометрія у жінок, переходу слизової оболонки матки з проліферативної фази в секреторну, при заплідненні створює необхідні умови для розвитку заплідненої яйцеклітини. Окрім впливу на репродуктивну систему жінки прогестерон має властивість створювати системні ефекти: регуляція глюкози в плазмі крові, підвищення температури тіла, стимуляція дихальної активності та підвищення рівня амінокислот в плазмі крові.

Реабілітація репродуктивної функції у жінок з хронічним ендометритом В.И. Пирогова, И.В. Козловский

В процесі клінічного спостереження було встановлено, що препарат Лютеїна сприяє покращенню функціонального стану ендометрія при реабілітації репродуктивної функції у жінок з хронічним ендометритом (ХЕ). Продовжительність застосування Лютеїни повинна становити не менше 3 міс в циклічному режимі після завершення антибактеріальної терапії ХЕ. Отримані дані дають підставу для включення препарату Лютеїна у комплекс реабілітації слизової оболонки матки при ХЕ.

Ключевые слова: хронический эндометрит, ультрасонография эндометрия, лутеина, реабилитация репродуктивной функции.

Клінічно нормалізацію менструального циклу відзначено у всіх пацієток основної групи за 2–3 міс спостереження та у 76,7% пацієток групи порівняння, 7 жінок відзначали гіперполіменорею у поєднанні з хронічним тазовим болем.

Ультразвуковий моніторинг ендометрія проводили на 3-му та 6-му місяці спостереження. Нормальна ехографічна картина ендометрія на 3-му місяці спостерігалась у 70% жінок основної групи; на 6-му місяці – у 90% пацієток. У 3 пацієток діагностовано різну товщину слизової оболонки передньої та задньої стінок матки. При обстеженні ендометрія у жінок групи порівняння нормальна ехографічна картина спостерігалась у 40% на 3-му місяці і у 60% – на 6-му місяці спостереження. У 12 пацієток спостерігалась різна товщина ендометрія, його неоднорідність, у 3 з них діагностовано поліпи ендометрія.

Пацієнтам основної та групи порівняння на 5–6-му місяці спостереження проводили пайпель-біопсію ендометрія (25–27-й день менструального циклу) з наступним патоморфологічним дослідженням. У всіх пацієнтів основної групи ендометрії відповідав фазі циклу, у 13,3% пацієток (4 жінки) групи порівняння ендометрії був у фазі проліферації, у 3 жінок проведено видалення залозисто-фіброзних поліпів під гістероскопічним контролем.

Побічні явища, пов'язані із застосуванням препарату Лютеїна, нами не спостерігались, 80% хворих оцінили переносимість препарату як відмінну, 20% – як добру.

ВИСНОВКИ

Клінічне спостереження засвідчило, що препарат Лютеїна сприяє покращенню функціонального стану ендометрія при реабілітації репродуктивної функції у жінок з хронічним ендометритом (ХЕ). Тривалість застосування Лютеїни має становити не менше 3 міс в циклічному режимі після завершення антибактеріальної терапії ХЕ. Отримані дані дають підставу для включення препарату Лютеїна у комплекс реабілітації слизової оболонки матки при ХЕ.

Rehabilitation of reproductive function in women with chronic endometritis V.I. Pirogova, I.V. Kozlowski

In the process of clinical observation, it was found that the drug Lutein improves the functional state of the endometrium in the rehabilitation of reproductive function in women with chronic endometritis (CE). Duration of lutein should be at least 3 months in a cyclic mode after completion of antibiotic therapy ChE. The data obtained to enable the preparation of lutein in the complex rehabilitation of the mucous membrane of the uterus with CE.

Key words: chronic endometritis, ultrasonography of endometrium, luteina, rehabilitation of reproductive function.

Сведения об авторах

Пирогова Вера Ивановна – Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69. E-mail: pyroh@mail.lviv.ua

Козловский Игорь Валерьевич – Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Сидельникова В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием: методические пособия и клинические протоколы. – М.: «МЕДпресс-информ», 2011. – 216 с.
2. Шуршалина А.В. Хронический эндометрит у женщин с патологией репродуктивной функции: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2007. – 37 с.
3. The use of transvaginal ultrasound following voluntary interruption of pregnancy to reduce complications due to incomplete curettage / L. Caserta, D. Labriola, M. Torella et al. // Minerva Ginecol. – 2008. – Vol. 60, № 1. – P. 7–13.
4. Буланов М.Н. Ультразвуковая гинекология: курс лекций в 3 томах. – Т. 3. – М.: Видар-М, 2010. – 296 с.
5. Сухих Г.Т., Шуршалина А.В. Хронический эндометрит. – М.: ГОТАР-Медиа, 2010. – 64 с.
6. Демидов В.Н., Гус А.И. Патология полости матки и эндометрия. ВМК. Практическое пособие. – М., 2001. – С. 16–21.
7. Діагностика та лікування запальних захворювань сечовидільних шляхів та геніталій у жінок репродуктивного віку / Ромашенко О.В., Руденко А.В., Білоголовська В.В. та інші // ПАГ. – 2003. – № 4. – С. 95–99.

Статья поступила в редакцию 18.03.2015