

Хронический эндометрит и тазовая боль

Л.И. Мальцева, Г.Р. Смолина, Е.Ю. Юпатов

ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России»

Акушерство. Гинекология. Репродукция 2012; 6 (3); 26-30.

Хронический эндометрит (ХЭ) как отдельная нозологическая форма был впервые выделен в Международной статистической классификации болезней, травм и причин смерти IX пересмотра в 1975 г. Этому событию предшествовала почти полувекковая дискуссия о возможности существования, с точки зрения классической патологии, хронического воспаления в ткани, подвергающейся циклической трансформации с ежемесячной десквамацией функционального слоя. Работы Б.И. Железнова (1977) [1] положили конец научным спорам, так как было доказано, что в воспалительный процесс вовлекается не только функциональный, но и базальный слой эндометрия. При этом было установлено, что морфологические изменения при хроническом воспалительном процессе в эндометрии аналогичны изменениям при хроническом воспалении других органов и тканей.

Частота этой патологии остается высокой, варьируя от 0,2% до 66%, и составляет в среднем 14%. По-видимому, столь значительный разброс данных вызван применением различных критериев диагностики ХЭ [2, 4]. Заболевание преимущественно развивается у женщин репродуктивного возраста. Максимальная частота ХЭ (88,2%) приходится на возрастную группу 21–45 лет, т.е. на возрастную интервал, наиболее важный в реализации репродуктивной функции. Совершенно очевидна тенденция к росту частоты ХЭ, что может быть связано с расширенным применением внутриматочных контрацептивов, медицинскими абортами, различными внутриматочными манипуляциями, эволюцией микробного фактора – увеличение частоты внутриклеточной микрофлоры и вирусно-бактериальных ассоциаций в качестве возбудителей эндометрита. Кроме того, длительная антигенная стимуляция иммунокомпетентной системы приводит к ее функциональной перегрузке, истощению и развитию аутоиммунных реакций, вызывающих дополнительное повреждение ткани. Таким образом, патологический круг замыкается и хронический воспалительный процесс приобретает волнообразно-прогрессирующий характер [5].

ХЭ приводит к нарушению менструальной функции, снижению фертильности женщин, нередко является причиной осложненной беременности, родов, послеродового периода, патологии развития плода и новорожденного, при этом эффективность лечения ХЭ не превышает 58–67%.

Клиническая картина ХЭ в значительной степени отражает глубину структурных и функциональных изменений в эндометрии и зависит от этиологического фактора, длительности заболевания и наличия сопутствующей патологии матки. Основной особенностью клинических проявлений ХЭ в настоящее время является нарушение репродуктивной функции – бесплодия, невынашивания беременности. Нередко наблюдаются маточные кровотечения циклического характера, примененные кровяные выделения и хроническая тазовая боль. Причиной тазовой боли могут быть ухудшение микроциркуляции в матке на фоне венозного застоя, нарушение трофических процессов в органах малого таза, изменения функционального состояния центральной нервной системы и вегетативно-сегментарные расстройства.

Цель исследования: оценка артериального и венозного кровотока матки у женщин с ХЭ вне обострения как причины тазовой боли.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 140 пациенток репродуктивного возраста (24–34 года) и 20 здоровых женщин для ультразвукового контроля артерий и вен матки. Критериями включения в исследование являлись: подтвержденный диагноз ХЭ, репродуктивный возраст, наличие нарушений репродуктивной функции. Критерии исключения: беременность, онкологические заболевания, эндометриоз, миома матки, опухоли яичников, аномалии развития матки.

Обследование больных, наряду с общепринятыми исследованиями, включало культуральные, гистологические и иммуногистохимические методики, а также ПЦР-диагностику биоптата эндометрия, полученного на 8–10-й день цикла. Для морфологического анализа использовали серийные парафиновые срезы, окрашенные гематоксилином и эозином. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование ткани эндометрия проводили с использованием моноклональных антител к лизоциму, макрофагам CD 68. (Novocastra Lab. Ltd). Результаты ИГХ-реакций оценивали количественным методом, подсчетом в полях зрения при увеличении 1 x400 позитивных клеток. Особое внимание уделяли диагностике ХЭ и определению характера воспаления по методу Е.А. Михниной и соавторов [3]. Согласно методике, в эндометрии иммуногистохимически оценивали лимфоциты, экспрессирующие маркеры естественных клеток-киллеров CD 56+, CD 16+ и лимфоциты, экспрессирующие маркер активации HLA-DR+II класса, участвующего в распознавании антигена. По предлагаемому способу, количество клеток с CD 56+, CD 16+, HLA– DR(II)+ от 0 до 10 в поле зрения характерно для здоровых, при CD 56+ выше 10 и CD 16+, HLA-DR(II)+ от 0 до 10 в поле зрения – диагностируют аутоиммунный ХЭ. При количестве клеток, экспрессирующих CD 16+ и HLA-DR(II)+ выше 10, и CD 56+ от 0 до 10 в поле зрения – хронический эндометрит с обострением или острый эндометрит. Для визуализации лимфоцитов применяли моноклональные антитела и полимерную систему детекции EnVision компании DAKO. Подсчет клеток, экспрессирующих исследуемый маркер, осуществлялся в 10 полях зрения при большом увеличении (1x400), высчитывали среднее значение.

Всем больным проводили интравагинальное УЗИ малого таза на сканере Medison «Accuvix V-10» включая цветное доплеровское картирование (ЦДК) и импульсную доплерометрию кровотока в маточных и спиральных артериях с определением индекса резистентности (IR) и систоло-диастолического отношения (CDO).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе работы проанализированы особенности нарушений репродуктивной функции у обследованных больных, осложнения и исходы предыдущих беременностей. Полученные данные свидетельствуют, что 80% (112) жен-

Показатели кровотока в маточной и спиральных артериях у женщин с ХЭ

Артерии	IR у больных, n=120	IR у здоровых женщин	CDO у больных, n=120	CDO у здоровых женщин
Маточная артерия	1,09±0,02*	0,7±0,05	3,9±0,03*	3,0±0,04
Спиральные артерии	0,69±0,02*	0,5±0,05	2,9±0,04*	2,37±0,04

Примечание: *разница достоверна (p<0,05).

щин страдали бесплодием, чаще вторичным. Невынашивание беременности в анамнезе имели 70% (98) женщин (в основном отмечена потеря беременности в I триместре), внематочная беременность – 3,5% (5), 30% (42) перенесли медицинский аборт, в том числе медикаментозный. Среди клинических проявлений заболевания на момент обследования преобладали перименструальные мажущие кровяные выделения, бели. Хроническая тазовая боль как основной симптом отмечена у 20% (28) женщин, остальных беспокоили непостоянные, но повторяющиеся болевые ощущения в нижних отделах живота, не связанные с менструацией, или дисменорея.

В диагностике ХЭ большое значение имело эхографическое исследование. Различные УЗ-признаки ХЭ наблюдались у всех женщин: расширение полости матки – у 25% (35), неоднородная эхоструктура эндометрия – у 43% (60), асимметрия стенок эндометрия – у 18% (25), гиперэхогенные включения в базальном слое эндометрия – у 17% (24) пациенток. Культуральный анализ биоптатов эндометрия показал различную микробную и вирусную флору у 80% (112) женщин. Абсолютно преобладали представители инфекций, передающихся половым путем (ИППП): хламидии – у 20% (22), микоуреаплазмы – у 45% (50), вирус герпеса – у 24% (27), грибы рода Кандида – у 11,2% (12) пациенток. Неспецифическая условно-патогенная микрофлора (анаэробные лактобациллы, бактерии, анаэробные грамположительные кокки) были выделены у 17% (20), *Campylobacter fetus* – у 2,2% (2) женщин. Микробные ассоциации наблюдались в 68% случаев.

Морфологическое исследование подтверждало ХЭ у большинства больных (70%). При окраске гематоксилином-эозином отмечались воспалительные инфильтраты из круглоклеточных лимфоидных элементов, местами формирующими фолликулоподобные структуры в сочетании с участками очагового фиброза стромы и склеротических изменений стенок спиральных артерий. Воспалительные элементы выявляли как в функциональном, так и в базальном слое эндометрия. У меньшей части женщин ярких морфологических картин не было, но ИГХ-анализ подтверждал воспалительные изменения в эндометрии.

При ИГХ-исследовании эндометрия в большинстве случаев наблюдалась яркая «хаотичная» реакция на лизоцим в свободных нейтрофильных гранулоцитах, базальных и парабазальных клетках желез функционального слоя, апикальной части желез и диффузно среди лейкоцитов стромы с преобладанием в воспалительных инфильтратах и даже в просвете желез (рис. 1), что подтверждает присутствие инфекции в эндометрии. При отсутствии микрофлоры реакция на лизоцим была менее яркой и менее «хаотичной», фермент обнаруживали в клетках желез функционального слоя, свободных нейтрофильных гранулоцитах. Присутствие микробного агента подтверждалось активностью макрофагов CD 68+ до 40–50 в поле зрения. Они располагались на разных уровнях, некоторые клетки встречались в базальном слое эндометрия. Особенно большие скопления макрофагов находились в воспалительных инфильтратах вокруг желез и формирующихся спиральных артерий.

ИГХ-исследование по методике Е.А. Михниной и соавторов [3], выполненное у 40 женщин, подтвердило наличие хронического эндометрита, у 8 (20%) из них был диагностирован аутоиммунный эндометрит (количество клеток CD 56 колебалось от 25 до 60 в поле зрения).

У каждой третьей больной выявлены доплерометрические признаки нарушения кровотока в маточных и спиральных артериях. Индекс резистентности в этих сосудах соответственно в 1,3 и 1,4 раза превышал показатели здоровых (табл. 1). Значения индексов резистентности и CDO в маточной артерии справа и слева были равноценными.

Оценка венозного кровотока показала, что типичным состоянием для больных ХЭ является расширение аркуатных вен матки, которое было выявлено у 80% (112) женщин. Диаметр расширенных вен составлял 4–6 мм (у здоровых – 1–2 мм). Наряду с другими симптомами ХЭ у большинства больных этот признак сопутствовал ощущению тяжести и непостоянной боли в нижних отделах живота, иногда болезненным половым контактам.

Сочетание расширения аркуатных вен и вен параметрия было установлено у 15% (21) пациенток с хронической тазовой болью как основной жалобой. Степень расширения вен параметрия колебалась от 5 до 10 мм (у здоровых – 3–4 мм). Помимо хронической тазовой боли, эти женщины всегда отмечали болезненные менструации и диспареунию. Аналогичные симптомы наблюдали у 7 пациенток с расширением только вен параметрия (6–10 мм). Изолированного или сочетанного расширения яичниковых вен у больных ХЭ не было отмечено нами ни в одном случае. Типичные УЗ-картины этих нарушений представлены на рис. 1–4.

Следует отметить, что расширение аркуатных вен матки коррелировало с обнаружением инфекта в эндометрии (r=0,62, p<0,01), тогда как варикоз вен параметрия – с длительностью течения процесса (r=0,56, p<0,05). Установлена прямая связь между повышением индекса резистентности спиральных артерий и расширением аркуатных вен (r=0,68, p<0,001).

Всем больным была проведена комплексная терапия ХЭ, 120 женщинам в комплекс лечения был включен венотоник – Флебодиа 600 (Франция), 20 пациенток (группа сравнения) его не получали. При выраженном болевом синдроме препарат применяли по 1 таблетке 2 раза в день до значительного уменьшения выраженности или исчезновения болевого синдрома, а затем продолжали лечение по 1 таблетке в день до 3–6 мес. Действующим веществом препарата является высокоочищенный диосмин, обладающий выраженным ангиопротективным эффектом за счет сильного венотонизирующего эффекта (снижает растяжимость вен, повышает их тонус, уменьшает венозную застой), улучшения лимфатического дренажа (повышает тонус и частоту сокращения лимфатических капилляров, увеличивает их функциональную плотность, снижает лимфатическое давление), улучшения микроциркуляции (повышает резистентность капилляров, уменьшает их проницаемость). Препарат оказывает противовоспалительное действие,

Показатели кровотока (M±m) в маточной и спиральных артериях у женщин с ХЭ до и после лечения с применением препарата Флебодиа 600

Артерии	IR до лечения, n=120	IR после лечения с применением Флебодиа, n=120	IR без применения веноτονика, n=20	CDO до лечения, n=120	CDO после лечения с применением Флебодиа, n=120	CDO без применения веноτονика, n=20
Маточная артерия	1,09±0,02	0,7±0,02*	0,97±0,02^	3,9±0,03	3,0±0,02*	3,7±0,02^
Спиральные артерии	0,69±0,02	0,5±0,02*	0,63±0,02^	2,9±0,04	2,3±0,02*	2,8±0,02^

Примечание: *разница достоверна (p<0,05) по сравнению с данными до лечения; ^разница достоверна (p<0,05) по сравнению с результатами после применения Флебодиа 600.



Рис. 1. Варикозное расширение вен миометрия до 4 мм



Рис. 2. Варикозное расширение вен миометрия до 6 мм и параметрия до 8 мм

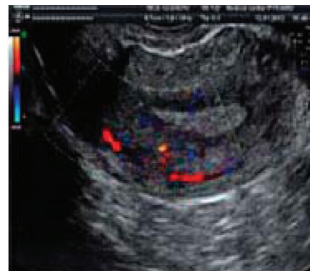


Рис. 3. ЦДК расширенных маточных вен



Рис. 4. Варикозное расширение вен параметрия до 10 мм

блокирует выработку свободных радикалов, синтез простагландинов и тромбксана. Высокоочищенный диосмин обладает высокой тропностью к сосудам, хорошей переносимостью, а также дозозависимым эффектом, что выгодно отличает его от других веноτονиков.

Результаты лечения свидетельствуют, что через 1 мес лечения уменьшилась или исчезла боль у всех женщин, предъявлявших жалобы на боль и получавших в комплексе лечения Флебодиа 600. Дисменорея прекратилась у 50% (60) больных, перименструальные кровянистые выделения – у 85% (102) пациенток. У женщин из группы сравнения изменений в болевых ощущениях не произошло. Динамика эхографической картины продемонстрировала снижение частоты и степени выраженности признаков ХЭ признаков: расширение полости матки в основной группе после лечения не было установлено ни в одном случае, неоднородная эхоструктура эндометрия сохранилась у 16% (19), асимметрия стенок – у 11% (2) больных. Среди женщин группы сравнения неоднородная структура эндометрия наблюдалась у 28% (5), гиперэхогенные включения – у 15% (3), асимметрия стенок матки – у 14% (3).

В процессе лечения снизились, по сравнению с исходными данными, средние значения величин углозависимых индексов кривых скоростей кровотока в маточных и

спиральных артериях у подавляющего большинства женщин, что свидетельствовало о восстановлении кровотока в матке. Положительные изменения кровотока в маточных и спиральных артериях представлены в табл. 2 и на рис. 5.

Позитивные результаты были получены и при оценке венозного кровотока. Через 1 мес лечения диаметр аркуатных вен уменьшился на 1–2 мм у 50% (60) больных, вен параметрия – на 2–3 мм у 20 из 28 женщин (71,4%). Нормализация состояния аркуатных вен произошла у большинства женщин (92,40%) через 3 мес лечения, вен параметрия – через 5–6 мес. У женщин, не получавших вено-tonик, состояние аркуатных вен улучшилось лишь в 21% случаев, диаметр вен параметрия в процессе лечения не изменился. На фоне лечения по мере восстановления кровотока матки произошла санация эндометрия: у 96,9% женщин эндометрий оказался стерильным, лишь у 3 (3,1%) сохранилась персистенция уреоплазм. В группе больных, не получавших вено-tonик, инфицирование эндометрия условно-патогенной и патогенной микрофлорой сохранилось у 13 из 16 женщин, несмотря на использование антибактериальных и противовирусных средств. Доказательством успешной терапии женщин основной группы явились результаты ИГХ-анализа: в строме эндометрия выявляли единичные макрофаги, лежащие диф-

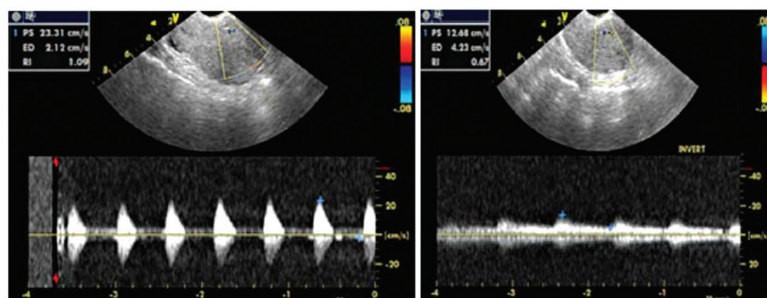


Рис. 5. Допплерометрия маточной артерии у пациентки с ХЭ до и после комплексного лечения с включением препарата Флебодиа 600

фузно среди клеток стромы, реакция на лизоцим после лечения стала менее интенсивной. Лейкоциты, позитивные к лизоциму, выявляли вокруг желез и только в функциональном слое эндометрия. После проведенного курса комплексной терапии с препаратом Флебодиа 600 признаков хронического аутоиммунного эндометрита также обнаружено не было, количество CD56 не превышало 5–7 клеток в поле зрения.

ИГХ-исследование эндометрия у 20 женщин группы сравнения показало, что в строме эндометрия сохранялись немногочисленные воспалительные инфильтраты из круглоклеточных лимфоидных элементов, формирующих фолликулоподобные структуры в виде скоплений практически у всех больных. Макрофаги CD68 по 20–30 клеток располагались на разных уровнях, большое их скопление отмечалось в воспалительных инфильтратах. У 10 женщин определялось повышение количества CD16, что свидетельствовало о ХЭ, у шести – сохранились признаки

хронического воспаления с аутоиммунным компонентом и лишь у четырех – данных в пользу эндометрита обнаружено не было.

ВЫВОДЫ

Таким образом, проведенное исследование показало, что хронический эндометрит (ХЭ) вне обострения сопровождается значительными нарушениями как артериального, так и венозного кровотока матки. Венозный застой приводит, вероятно, к развитию тканевой гипоксии, затрудняя репаративные процессы в эндометрии. Включение в комплекс лечения венотоника Флебодиа 600 нормализует состояние вен матки и способствует восстановлению артериального кровотока, что создает условия для успешного лечения больных ХЭ. Патогенетическая обоснованность, хорошая переносимость и эффективность препарата позволяют расширять его использование при лечении воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Железнов Б.И. Структурные изменения слизистой оболочки матки и функция яичников при хроническом эндометрите // Акуш. и гин., 1977; 4: 3–7.
2. Краснопольский В.И., Серова О.Ф., Титченко Л.И. Лечение хронического эндометрита в прегравидарной подготовке женщин с невынашиванием беременности. – М., 2007.
3. Михнина Е.А., Эллиниди В.Н., Давыдова Н.И. [и др.]. Russian Journal of Immunology. 2005; 9 (2): 205.
4. Сметник В.П., Тумлович Л.Г. Неоперативная гинекология. 3-е изд. – М.: МИА., 2005.
5. Сухих Г.Т., Шурышалина А.В. Хронический эндометрит. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2010; 64 с.

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату ФЛЕБОДІА 600 мг

Склад лікарського засобу:

діюча речовина: 1 таблетка містить діосмін, що відповідає діосміну безводного чистого – 600 мг; **допоміжні речовини:** целюлоза мікрокристалічна, тальк, кислота стеаринова, кремнію діоксид колоїдний безводний, оболонка (гіпромелоза, целюлоза мікрокристалічна, стеарат макроглобулу 400), Otaglos 6000 (віск пальмовий, віск жовтий, гумілак, етанол 95 %), барвник Sepisperse (кошеніль червона А (Е 124), пропіленгліколь, гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид чорний (Е 172)).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Круглі таблетки в оболонці рожевого кольору.

Фармакотерапевтична група. Ангіопротектори. Капіляростабілізуючі засоби. Біофлавоноїди. Код АТС С05С А03.

Флебодиа 600 мг підвищує тонус вен малого калібру, за рахунок чого покращує венозний відтік та лімфатичний дренаж. Венозний тонус підвищується завдяки посиленню тропності пристінкового норадреналіну до міоцитів вен (підвищує синтез та/або вивільнення норадреналіну; інгібує активність катехол-о-метилтрансферази; помірно знижує активність фосфодіестерази). Судинозвужувальна дія препарату стосується тільки венозного та лімфатичного русла. Препарат не впливає на тонус артерій. У тварин Флебодиа 600 мг покращує трофіку тканин та мікроциркуляцію, зменшує набряк тканин за рахунок зниження проникності капілярів та підвищення їх резистентності. Препарат має помірну антиагрегантну та протизапальну дію. У людини протизапальний ефект реалізується завдяки антикомплементарній активності, гальмуванню реакції вивільнення пероксид-аніонів, зниженню продукції лейкотрієнів.

В ході експериментальних фармакокінетичних досліджень із застосуванням діосміну, міченого С¹⁴, встановлено, що у тварин препарат швидко всмоктується зі шлунково-кишкового тракту, починаючи з другої години після прийому, максимальна концентрація діосміну в плазмі крові досягається на п'яту годину після прийому.

Діосмін рівномірно розподіляється у всіх шарах венозної стінки, переважно в порожнистих венах, підшкірних венах нижніх кінцівок, меншою мірою – в нирках, печінці та легенях. В інших тканинах препарат виявляється в незначній кількості. Вибіркове накопичення діосміну у стінках венозних судин досягає максимуму на дев'яту годину після прийому і триває протягом наступних дев'яноста шести годин. Виводиться з сечею – 79 %, з калом – 11 %, жовчю – 2,4 % з наявністю enteroгепатичного циклу.

Показання для застосування.

- Для полегшення симптомів, обумовлених лімфовенозною недостатністю, таких як відчуття тяжкості у нижніх кінцівках, біль, трофічні розлади;
- у комплексному лікуванні загострення геморою;
- як додатковий метод лікування підвищеної ламкості капілярів, порушення мікроциркуляції.

Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату, особливо у пацієнтів, схильних до алергічних реакцій на кошеніль червону А (Е 124). Препарат звичайно не рекомендується застосовувати у період годування груддю.

Особливі застереження. Ефективність препарату буде максимальною, якщо пацієнт дотримується правильного режиму праці та відпочинку. Слід уникати тривалого перебування у положенні стоячи або сидячи, підняття важких речей, носіння вузького взуття, тривалого перебування на сонці та в гарячих приміщеннях. Лікувальна гімнастика, носіння медичних компресійних панчів сприяють нормалізації мікроциркуляції та підвищують ефективність препарату.

Застосування у період вагітності або годування груддю. В ході експериментальних досліджень у тварин не було виявлено тератогенного впливу діосміну на плід. У клінічній практиці не було повідомлень про будь-які побічні ефекти при лікуванні препаратом вагітних жінок, тому препарат застосовують після консультації з лікарем, враховуючи співвідношення користь для ма-

тері/ризик для плода. В період прийому препарату слід припинити грудне вигодовування через відсутність даних щодо проникнення його в грудне молоко.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Не впливає.

Діти. Не застосовують.

Спосіб застосування та дози. Для перорального застосування. При хронічній лімфовенозній недостатності: 1 таблетка на день вранці перед сніданком. Тривалість курсу лікування визначає лікар залежно від перебігу захворювання. Тривалість лікування залежить від показань до застосування та від стадії захворювання. Середня тривалість лікування складає 2 місяці.

При гострому геморої: 2-3 таблетки на день під час прийому їжі протягом 7 днів, у разі необхідності, лікування продовжують по 1 таблетці 1 раз на добу до 1 – 2 місяців. Якщо після лікування геморою залишилися симптоми захворювання, необхідно звернутися до проктолога для корекції лікування. Максимальна добова доза – 1800 мг (3 таблетки).

Передозування. Випадки передозування препарату не описані.

Побічні ефекти. Можливі алергічні реакції, включаючи шкірні висипання, свербіж. Рідко можливі диспептичні розлади, головний біль.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Діосмін може підсилювати судинозвужувальну дію адреналіну, норадреналіну.

Категорія відпуску. Без рецепта.

Назва і місцезнаходження виробника. Іннотера Шузі, Франція, Рю Рене Шантеро Л'Ісьль Вер-41 150, Шузі-сюр-Сіс, Франція. Innothera Chouzy, France, Rue Rene Chantereau L'Isle Vert-41 150, Chouzy-sur-Cisse.