

Клінічне значення хронічного ендометриту у жінок зі зниженою відповіддю на стимуляцію яєчників у програмі екстракорпорального запліднення

Г.В. Стрелко, В.В. Уланова

Медичний центр «Родинне джерело», м. Київ

Мета дослідження: визначення частоти виявлення, факторів ризику, діагностичних критеріїв хронічного ендометриту у жінок зі зниженою відповіддю на стимуляцію яєчників з дослідженням ефективності запропонованих схем лікування даного патологічного стану.

Матеріали та методи. Проведено дослідження клінічного значення діагностики хронічного ендометриту у 278 жінок (основна група) зі зниженою оваріальною відповіддю на стимуляцію яєчників для розроблення індивідуальних підходів до подолання безплідності у даної когорти пацієнок з урахуванням не тільки оваріального резерву, але і стану ендометрія, оціненого за допомогою клінічних, інструментальних та лабораторних методів дослідження, для досягнення успішної імплантації та розвитку вагітності.

У контрольну групу увійшли 93 пацієнтки з безплідністю, нормальною оваріальною відповіддю на стимуляцію та відсутністю критеріїв поганих відповідачів.

Результати. У результаті проведеного дослідження серед жінок зі зниженою відповіддю на стимуляцію яєчників у клініці ЕКЗ спостерігалася наявність великого відсотка хронічного ендометриту, що значно ускладнює подолання безплідності. Факторами ризику виникнення даного патологічного стану є перенесені захворювання статевих органів інфекційного генезу в анамнезі, оперативні втручання на органах малого таза, внутрішньоматкові маніпуляції. Діагностичними критеріями хронічного ендометриту у жінок з безплідністю є мікрополіпоз, набряк строми, локальна та дифузна гіперемія ендометрія, виявлені під час гістероскопічного обстеження, та висока експресія маркера проліферації CD-138 за результатами імуногістохімічного дослідження пайпель-біоптату ендометрія.

Заключення. Схема лікування хронічного ендометриту першої лінії – доксициклін 100 мг 2 рази на добу, курс – 14 дб, неоміцин В сульфат 35 000 МО, ністатин 100 000 МО – по 1 вагінальний свічок 1 раз на добу 10 дб та диклофенак 100 мг ректально 5 дб – має ефективність у 67,5% випадків. У пацієнок, резистентних до попередньої антибактеріальної терапії, при призначенні схеми лікування другої лінії – цефотаксим 2,0 внутрішньовенно краплинно на 200 мл фізіологічного розчину 1 раз на добу, гентаміцин 80 мг 3 рази на добу внутрішньом'язово, метронідазол 100 мг на добу внутрішньовенно краплинно та диклофенак 100 мг ректально 1 раз на добу протягом 7 дб – ефективність лікування хронічного ендометриту досягала 79,1% випадків.

Ключові слова: хронічний ендометрит, безплідність, знижена відповідь на стимуляцію яєчників, допоміжні репродуктивні технології.

Низька відповідь яєчників у програмах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) є важливою проблемою сучасної репродуктивної медицини через високу частоту і тенденцію до збільшення кількості осіб зі зниженою оваріальною відповіддю серед жінок репродуктивного віку з безплідністю.

Це зумовлює зниження ефективності програм ДРТ. Крім вікового виснаження фолікулярного апарату, перенесені оперативні втручання на яєчниках, дисгормональна патологія репродуктивної системи, запальні захворювання органів малого таза призводять до формування когорти хворих на безплідність жінок, так званих поганих відповідачів, що потребує пошуку оптимальних схем їхньої підготовки та лікування [2, 3].

Відомо, що одним з головних і визначальних факторів високої результативності програм ДРТ є ефективна оваріальна стимуляція і отримання достатньої кількості зрілих ооцитів. Однак, незважаючи на багаточисельні розробки та удосконалення тактики підготовки пацієнок до екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), а також оптимізації самих протоколів стимуляції, вплинути на процес імплантації ембріонів достатньо складно. Але саме від стану ендометрія та відповідно від частоти імплантації залежить успіх застосування ДРТ [1, 2].

Хоча ендометрій є однією з найбільш доступних для вивчення тканин та залишається об'єктом різноманітних досліджень, багато що в його фізіології та патології, особливо те, що пов'язано з підготовкою до імплантації ембріона, до сьогодні залишається невідомим. Різні патологічні зміни ендометрія можуть призвести до дефектів імплантації та повторним викидням на ранніх термінах вагітності у природних циклах, циклах лікування, а також програмах ДРТ. Умовою успішної імплантації та подальшого нормального розвитку плідного яйця є морфофункціональна повноцінність ендометрія, яка характеризується адекватною рецепторною активністю, що забезпечує взаємодію з ембріоном, а також адекватною імунною відповіддю жінки [6].

Хронічний ендометрит – стан, у разі розвитку якого у ендометрії порушується мирне та спокійне співіснування мікроорганізмів та імунної системи жінки. Частота його виявлення приблизно 10% (популяція жінок, що проходили хірургічне лікування з приводу доброякісних гінекологічних захворювань). Частота виявлення хронічного ендометриту серед інших категорій пацієнок може значно відрізнятися. Гінекологи та гістологи не приділяють даній патології достатньої уваги, адже, як правило, у більшості випадків хронічний ендометрит не має яскравих клінічних проявів, є досить дорогим та складним станом для діагностики та має доброякісний перебіг [4, 5].

В останні роки інтерес до цього захворювання почав зростати, адже у деяких дослідженнях було встановлено взаємозв'язок між хронічним ендометритом та безплідністю, невиношуванням вагітності, перинатальними ускладненнями. Згідно з даними сучасної літератури, у популяції жінок, що страждають на безплідність, та проходили лікування за програмою ЕКЗ спостерігалася до 15% пацієнок з хронічним ендометритом. У пацієнок, що мали численні невдалі спроби ЕКЗ, хронічний ендометрит спостерігався у 42% випадків. Згідно з даними гістероскопії у пацієнок, як мінімум, з трьома епізодами невиношування вагітності у 57,8% випадків спостерігався хронічний ендометрит [3].

Успішна імплантація та розвиток вагітності залежать від балансу взаємодії імунної системи, ендометрія та ембріона, з

переважанням Th2-типу цитокінового профілю імунної реакції. Такі медіатори запального процесу, як цитокіни, імунoglobуліни, лейкоцити, відіграють ключову роль у процесі інвазії трофобласта та успішній імплантації. Будь-які події, що порушують цей крихкий баланс, призводять до порушення імплантації, невиношування та іншим репродуктивним втратам. Інфекційний процес зумовлює збільшення кількості NK-клітин. Збільшена кількість натуральних кілерів у периферійній крові спричинює трансформацію імунної реакції в бік Th1-типу цитокінового профілю, збільшення рівня лімфоцитів В та рівня прозапальних цитокінів IL-6, IL-1β, TNF-α. Цей механізм може порушувати інвазію трофобласта та збільшувати ризик мимовільних абортів [5, 9].

У першу чергу необхідно визначитись із встановленням діагнозу, адже існують різні методи діагностики даного стану (клінічні, гістологічні, імуногістохімічні, гістероскопічні, мікробіологічні, ультразвукові тощо). До «класичних» клінічних проявів хронічного ендометриту належать пост- і передменструальні кровотечі, міжменструальні кров'янисті виділення, біль періодичний, «ниючого» характеру. Також може спостерігатися збільшення та ущільнення матки, що виявляють під час гінекологічного обстеження. Виділення, як правило, мають серозну або серозно-гнійну природу. Але дослідження, що були проведені, не демонструють патолого-гістологічного підтвердження діагнозу хронічного ендометриту та асоціації з такими симптомами, як хронічний тазовий біль, дисфункціональні маткові кровотечі, атрофія ендометрія. Асоціацію було знайдено із запальними процесами органів малого таза, ВІЧ-інфекцією, сальпінгітами [4, 5].

На сьогоднішній діагноз «хронічний ендометрит» рекомендується встановлювати за результатами патолого-гістологічного дослідження, основними ознаками якого є наявність плазматичних клітин у стромі ендометрія, поверхневий набряк стромі ендометрія, збільшення її щільності, лейкоцитарна інфільтрація залоз, порушення їхньої анатомії. Плазматичні клітини (плазмоцити) характеризуються типовим своєрідним розподілом хроматину у ядрі, що надає останньому форму колеса, та мають виражену експресію поверхневого антигену CD-138 [7].

Морфологічне оцінювання рекомендують доповнювати імуногістохімічними методами, адже у чистому вигляді морфологічне дослідження може мати дуже широку варіабельність між циклами та між різними патологами – до 60%. Сутність імуногістохімічного дослідження полягає у визначенні рівня протеїнів (антигенів) у клітинах біологічних тканин на підставі реакції АГ-АТ. Імуногістохімічне виявлення хронічного ендометриту вважається сьогодні «золотим стандартом», адже має більш високу точність та надійність порівняно зі стандартною гістологією. Воно зменшує час та ймовірність помилки під час дослідження, менше залежить від кваліфікації патолога. Чутливість становить більше 75%, специфічність дещо нижча – 65%. Саме визначення рівня CD-138 імуногістохімічним методом вважається однією з найбільш точних діагностичних ознак наявності хронічного ендометриту у зв'язку з достовірним його підвищенням за даної патології порівняно з іншими клітинами – NK, макрофагів, лімфоцитів тощо [7, 8].

Щодо гістероскопічних ознак хронічного ендометриту (мікрополіпоз, набряк стромі, локальна або дифузна гіперемія), дослідження демонструють набагато вищу точність та надійність (93,4%) виявлення хронічного ендометриту під час гістероскопії порівняно з мікробіологічними та гістологічними дослідженнями. Нормальна гістероскопічна картина – надійний предиктор успіху у програмах ДРТ. Зважаючи на високу діагностичну точність гістероскопії, чітку кореляцію з поганим репродуктивним прогнозом з хронічним ендометритом та ненадійність гістологічних досліджень, деякі автори пропонують рутинне широке застосування цього методу для його діагностики [10, 12].

Під час ультразвукового обстеження у більшості випадків не виявлено специфічних ознак хронічного ендометриту, а саме – спостерігається неоднорідність ендометрія, невідповідність фази циклу, мікрополіпоз, рідина у порожнині матки. Мікробіологічні методи дослідження також не є стандартом діагностики хронічного ендометриту у зв'язку з неспецифічністю та можуть бути корисними з точки зору призначення антибактеріальної терапії [11].

Отже, хронічний ендометрит на сьогодні можна вважати серйозною медичною проблемою, що потребує додаткового вивчення фахівцями з репродуктивної медицини та акушерами-гінекологами.

Мета дослідження: визначення частоти виявлення, факторів ризику, діагностичних критеріїв хронічного ендометриту у жінок зі зниженою відповіддю на стимуляцію з дослідженнями ефективності запропонованих схем лікування даного патологічного стану.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети було проведено обстеження 278 жінок (основна група) із безплідністю та зниженою відповіддю на стимуляцію при застосуванні ДРТ. Показаннями до включення жінок у дослідження були наявність мінімум двох з наступних критеріїв бідної оваріальної відповіді:

- попередній епізод поганої відповіді при застосуванні ДРТ (менше 3 ооцитів) зі стандартною дозою гонадотропінів;
- аномальний резерв яєчників з кількістю антральних фолікулів менше 5–7 або рівнем антимюллерова гормону менше 0,5–1,2 нг/мл;

- жінки старшої вікової групи або з іншими факторами ризику поганої оваріальної відповіді (операції на яєчниках, хіміотерапія, променева терапія, автоімунні фактори).

У дослідження не були включені жінки з:

- аномальним каріотипом;
- гострими запальними захворюваннями будь-якої локалізації на початок виконання лікувальної програми ДРТ;
- уродженими вадами розвитку або набутими деформаціями порожнини матки, за яких неможлива імплантація ембріона(-ів) та виношування вагітності;
- доброякісними пухлинами матки, що деформують порожнину матки та(або) вимагають оперативного лікування;
- злоякісними новоутвореннями будь-якої локалізації.

У контрольну групу увійшли 93 пацієнтки з безплідністю, нормальною оваріальною відповіддю на стимуляцію та відсутністю критеріїв поганих відповідей.

Клінічне обстеження пацієнток проводили за спеціально розробленою анкетною, яка включала перш за все детальний збір анамнестичних даних. У всіх пацієнток ретельно вивчали анамнез – перенесені захворювання, стан менструальної та репродуктивної функцій, гінекологічний та соматичний статус.

Інфекційний скринінг жінок включав наступні етапи: мікроскопія вагінального мазка, посів вагінального вмісту для виявлення та оцінювання факультативно-анаеробної групи мікроорганізмів, діагностика інфекцій, що передаються статевим шляхом (ПСПШ). Для вивчення стану мікробіоценозу піхви жінкам визначених груп проводили бактеріоскопічне та бактеріологічне дослідження вагінального вмісту (за показаннями). Для бактеріоскопічного аналізу мазків проводили фарбування останніх за Грамом з подальшою мікроскопією з імерсійним об'єктивом. Бактеріологічне дослідження піхвового вмісту виконували шляхом посіву матеріалу на поживні середовища: 5% кров'яний агар, цукровий бульйон, середовище Ендо. Посіви інкубували за температури 37 °С, продивляючись щоденно. За появи росту на щільних середовищах проводили підрахунок колоній різної морфології, урахуовуючи їхнє співвідношення. Негативний результат дослідження констатували за відсутності росту на всіх поживних середовищах протягом 72 год.

У рамках дослідження визначали особливості інфікування обстежуваних жінок, а саме – досліджували рівень концентрації IgM та IgG в сироватці крові до токсоплазми, вірусу простого герпесу 1, 2-го типів, цитомегаловірусу, краснухи та хламідії. Сироватку крові на наявність специфічних імуноглобулінів до зазначених збудників досліджували методом ІФА. Використовували імуноферментні тест-системи фірми “Novum diagnostica” (Німеччина) та стриповий імуноферментний аналізатор “Stat fax-300” (США) за довжиною хвилі 450 нм. Для виявлення специфічних антигенів збудників шляхом полімеразної ланцюгової реакції у зшкрібках з каналу шийки матки використовували люмінесцентні мікроскопи МЛ-2А, ЛЮМАМ-II. Метод дозволяв не тільки виявити наявність специфічного антигену у клітинах епітелію, але і його типове локалізацію у структурних елементах клітин.

Ультразвукове сканування проводили на апаратах PHILIPS ATL-HDI 4000, PHILIPS HD 11-XE. Ехографічно визначали топографію, розміри, контури, ехоструктуру матки (міометрія, ендометрія) та її придатків з визначенням об'єму яєчників та кількості антральних фолікулів.

Підтвердження наявності хронічного ендометриту у жінок з факторами ризику та іншими неспецифічними ознаками проводили за допомогою визначення експресії маркера проліферації CD-138 імуногістохімічним методом – дослідження біоптату тканини ендометрія, міченої антитілами. Підґрунтям методу є принцип взаємодії «антиген – антитіло»: під час нанесення на зразок тканини антитіл утворюється комплекс, який завдяки міткам стає доступним для візуалізації.

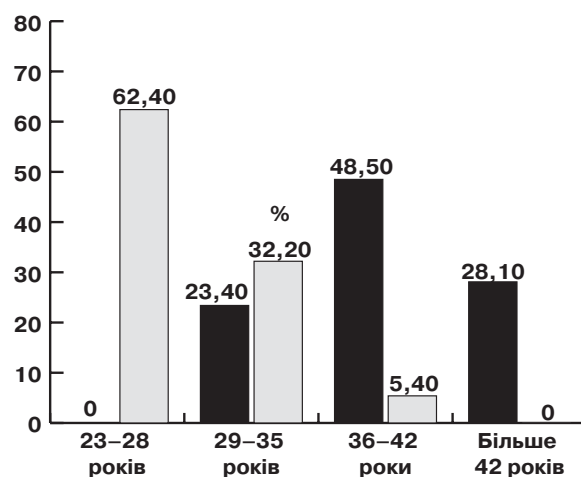
РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік пацієнток основної групи, що лікувалися з приводу безплідності, становив $38,6 \pm 3,9$ року, а саме: віком 29–35 років були 65 (23,4%) жінок, 36–42 роки – 135 (48,5%) та понад 42 роки – 78 (28,1%) жінок. У пацієнток контрольної групи середній вік становив $28,6 \pm 2,61$ року: віком 23–28 років були 58 (62,4%) жінок, 29–35 років – 30 (32,2%) та понад 36 років – 5 (5,4%) жінок (мал. 1).

Привертає увагу велика кількість жінок основної групи, хворих на безплідність, більш старшої вікової групи порівняно з контрольною групою пацієнток, що зумовлено одним з критеріїв відбору – «поганих відповідачів» до основної групи та клінічним перебігом безплідності.

Вивчення гінекологічного анамнезу та даних щодо перенесених оперативних втручань з приводу гінекологічної захворюваності у пацієнток основної групи заслуговувало на особливу увагу, оскільки вид, доступ та об'єм оперативного втручання мав велике значення для розуміння патогенезу зменшення оваріального резерву у пацієнток з безплідністю.

Щодо гінекологічного анамнезу, то основні гінекологічні захворювання у жінок досліджуваних груп представлені у табл. 1.



Мал. 1. Розподіл жінок досліджуваних груп за віком

Під час аналізу структури гінекологічних захворювань у жінок з безплідністю основної групи привертає увагу великий відсоток патології, переважно пов'язаної з інфекційним чинником, а саме – хронічний сальпінгофорит, виявлений в анамнезі у 154 (55,4%) жінок, кольпіт, цервіцит – у 76 (27,3%) пацієнток, у той час як у жінок контрольної групи відсоток запальних захворювань внутрішніх статевих органів також значний, але статистично вірогідно менший, ніж в основній групі: хронічний сальпінгофорит – у 28 (30,1%), кольпіт, цервіцит – у 17 (18,3%) жінок. Крім цього, значна кількість жінок з безплідністю як основної, так і контрольної групи скаржилася на наявність патології, пов'язаної з гормональним дисбалансом, а саме – аномальні маткові кровотечі в анамнезі – у 32 (11,5%) пацієнток в основній групі та 13 (13,9%) – у контрольній групі, кісти яєчників були в анамнезі 68 (25,5%) та 34 (36,6%) жінок відповідно по групах з достовірним перевищенням показників у пацієнток групи контролю. Міому матки діагностовано у 61 (21,9%) з «поганих відповідачів», генітальний ендометріоз (аденоміоз, ендометріодні кісти яєчників) – у 51 (18,3%) пацієнтки, що було статистично вірогідно у жінок основної групи. Апоплексія яєчника частіше спостерігалась у пацієнток групи контролю – 24 (25,8%) та у жінок основної групи виявлена в анамнезі у 62 (22,3%) випадках, позаматкова вагітність – у 14 (15,1%) та 32 (11,5%) жінок відповідно по групах. Гіперплазію ендометрія та поліпи зафіксовано у 48 (17,3%) випадках у «поганих відповідачів» та у 8 (8,6%) – у групі контролю.

Отже, у пацієнток основної групи зареєстровано статистично вірогідно більший відсоток захворювань внутрішніх статевих органів, переважно інфекційного генезу (сальпінгофорити, кольпіти, цервіцити, гіперплазія та поліпоз ен-

Таблиця 1

Структура гінекологічної патології досліджуваних груп, абс. число (%)

Нозологія	Основна група, n=278	Контрольна група, n=93
Хронічний сальпінгофорит	154 (55,4)*	28 (30,1)
Кольпіт, цервіцит, ерозія шийки матки	76 (27,3)*	17 (18,3)
Міома матки	61 (21,9)*	14 (15,1)
Генітальний ендометріоз	51 (18,3)*	11 (11,8)
Кісти яєчників	68 (24,5)*	34 (36,6)
Аномальні маткові кровотечі	32 (11,5)	13 (13,9)
Апоплексія яєчника	62 (22,3)	24 (25,8)
Позаматкова вагітність	32 (11,5)	14 (15,1)
Гіперплазія, поліпи ендометрія	48 (17,3)*	8 (8,6)

Примітка. * – Основна група/група порівняння (p<0,05).

Об'єми оперативних втручань у пацієнок досліджуваних груп, абс. число (%)

Об'єм операції	Основна група, n=278	Контрольна група, n=93
Операції на маткових трубах:		
• сальпінгооваріолізис	24 (8,6)	7 (7,5)
• сальпінгонеостомія	14 (5,0)	6 (6,4)
• тубектомія	29 (10,4)	13 (13,9)
Операції на яєчниках:		
• резекція яєчників	23 (8,3)*	4 (4,3)
• енуклеація кіст яєчників	33 (11,9)*	5 (5,4)
• оваріоектомія (аднексектомія)	9 (3,2)	-
Операції на матці:		
• консервативна міомектомія	15 (5,4)	-
Коагуляція вогнищ ендометріозу	7 (2,5)	2 (2,1)
Гістерорезектоскопії, вишкрібання стінок п/матки, РВА	98 (35,2)*	16 (17,2)

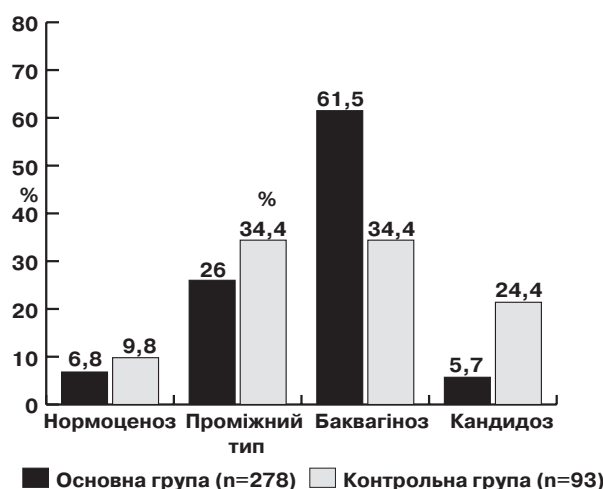
Примітка. * – Основна група/група порівняння (p<0,05).

дометрія), що дозволяє припустити, що одним з чинників як поганої відповіді яєчників на стимуляцію, так і відсотку імплантації та настання вагітності можуть бути запальні захворювання статевих органів.

Хірургічні операції на внутрішніх статевих органах в анамнезі відзначали 84 (30,2%) пацієнтки основної групи, яким було проведено у загальній кількості 134 оперативних втручання. Крім цього, у 98 (35,2%) випадках зафіксовано втручання у порожнину матки з приводу різних гіперпластичних процесів та штучних переривань вагітності. У той самий час у жінок з безплідністю групи контролю оперативні втручання на органах малого таза виконували у 15 (16,1%) випадках та у 16 (17,2%) – втручання у порожнину матки (табл. 2).

Отже, вивчення об'єму оперативних втручань встановило, що найбільш часто у жінок з безплідністю основної групи виконували операції на яєчниках, загальна кількість яких становила 65 (23,4%). При цьому, оцінюючи обґрунтованість хірургічного втручання, тільки у кожному другому випадку пацієнтка отримала результати гістологічного дослідження, що підтверджували наявність у видаленій тканині яєчника ендометриодних кіст, тератом, серозних цистаденом, в інших випадках результати дослідження матеріалу свідчили про наявність функціональних кіст або були відсутні зовсім. У пацієнок групи контролю оперативні втручання переважно виконували на маткових трубах (27,8%) зі значно меншим відсотком втручання у порожнину матки – 17,2% порівняно з жінками основної групи.

У жінок з безплідністю як основної групи, так і групи контролю спостерігалася значне зниження частоти висівання молочнокислих бактерій. Так, *Lactobacillus* spp. у нормальній концентрації у жінок основної групи спостерігалися лише у 115 (41,3%) випадках, а *Lactococcus* spp. – у 102 (36,7%), що було приблизно зіставним з жінками групи контролю – 43 (46,2%) та 37 (39,8%) відповідно. У значної кількості жінок обох груп діагностовано збільшення кількості штамів факультативно – анаеробних бактерій у концентраціях, що перевищували нормативні показники. *Corynebacterium* spp. висівали у 178 (64,0%) випадках у жінок основної групи та у 52 (55,9%) – у пацієнок контрольної групи; *Enterococcus* spp. – у 191 (68,7%) та 58 (62,4%) випадках відповідно по групах; *Enterobacteriaceae*, у тому числі *E. coli*, виявлено у 213 (76,6%) жінок – «поганих відповідачів» та 56 (60,2%) пацієнок контрольної групи. У 16 (5,7%) випадках визначали *Candida albicans*; *Gardnerella vaginalis* – у 171 (61,5%) випадку – в основній групі. У жінок групи контролю значно частіше висівали *Candida albicans* – 20 (21,4%) випадків, у той час як *Gardnerella vaginalis* – у 32 (34,4%). У жінок основної групи спостерігався більший відсоток висівання стафілоко-



Мал. 2. Мікробіологічна характеристика біоценозу піхви жінок досліджуваних груп (p<0,05)

ків і стрептококів та різноманітність їхніх штамів. Наявність умовно-патогенної мікрофлори діагностовано у 129 (46,4%) жінок.

Отже, під час аналізу складу вагінального біоценозу у пацієнок досліджуваних груп встановлено, що у жінок основної групи у статистично вірогідній більшості випадків спостерігався бактеріальний вагіноз (дисбіоз), а саме – у 216 (61,5%) випадках, у 16 (5,7%) жінок діагностований вагінальний кандидоз. У 171 (35,2%) жінки виявлено нормальний мікробний пейзаж піхви: у 19 (6,8%) випадках спостерігався нормоценоз, у 27 (26%) – проміжний тип біоценозу, який вважається варіантом норми та характеризується помірним зменшенням кількості лактобактерій, наявністю грампозитивних коків, грамнегативних паличок, епітеліальних клітин, лейкоцитів. У контрольній групі у 9 (9,8%) жінок діагностований нормоценоз, проміжний тип – у 32 (34,4%), бактеріальний вагіноз виявлено у 32 (34,4%), кандидоз – у 20 (21,4%) випадках (мал. 2).

Під час аналізу показників накопичення антигенів вірусів у слизовій оболонці шийки матки та епітеліальній піхви жінок досліджуваних груп встановлено наявність незначного відсотка вірусу простого герпесу 1-го та 2-го типів – 8,9% як у пацієнок основної групи, так і у жінок контрольної групи, де фіксували поодинокі випадки інфікування вірусом герпесу, а саме – 7 (7,5%) випадків, у допустимих кількісних значеннях. Під час дослідження крові на рівень концентрації IgM та IgG виявлено підвищені концентрації IgG до *Toxoplasma*

Результати ехографічного обстеження ендометрія у жінок досліджуваних груп, абс. число (%)

УЗ-параметри	Основна група, n=278	Контрольна група, n=93
Тонкий ендометрій	65 (23,4)*	9 (9,6)
Нормальний ендометрій	194 (69,8)*	81 (85,1)
Гіперплазований ендометрій	19 (6,8)*	5 (5,3)
Мікрополіпоз	7 (2,5)	-
Серозометра	4 (1,4)	-

Примітка. * – Основна група/група порівняння (p<0,05).

gondii в обох групах пацієнок – у 117 (42,1%) жінок в основній групі та у 37 (39,7%) – у групі контролю. Цитомегаловірусна інфекція у хронічній формі виявлена у 28 (10,1%) пацієнок – «поганих відповідачів» та вірус краснухи діагностовано 26 (9,3%) випадках.

Отримані дані свідчать, що у цілому видовий склад виділеної мікрофлори у жінок з безплідністю обох досліджуваних груп представлений мікроорганізмами, які не спричинюють у нормі запальних змін піхви і набувають патогенної дії тільки за умов порушення мікроекології статевих шляхів за рахунок зміни їхніх якісних та кількісних показників.

Під час проведення ультразвукового дослідження крім визначення маркерів оваріального резерву для вибору оптимальної тактики контрольованої стимуляції яєчників звертали увагу на товщину та структуру ендометрія як показника успішності імплантації ембріона. Так, у жінок основної групи привертала на себе увагу варіабельність товщини ендометрія на 22–24-й день менструального циклу. У 194 (69,8%) пацієнок основної групи зафіксовані нормальна товщина та структура ендометрія (М-ехо – 0,91±0,15 см), у 65 (23,4%) жінок товщина ендометрія у секреторній фазі циклу була дещо меншою (М-ехо – 0,76±0,01 см) та у 19 (6,8%) – перевищувала нормальні значення (М-ехо – 1,6±0,2 см), при цьому у 7 (2,5%) випадках виявлено ознаки мікрополіпозу та у 4 (1,4%) – рідину у порожнині матки. У жінок групи контролю у 9 (9,6%) випадках товщина ендометрія була дещо меншою та у 5 (5,3%) спостерігався гіперплазований ендометрій (табл. 3).

Отже, у 95 (34,1%) пацієнок основної групи та у 14 (14,9%) – групи порівняння виявлено опосередковані ультразвукові ознаки хронічного ендометриу, що вимагало проведення діагностично-лікувальної гістероскопії та імуногістохімічного дослідження біоптату ендометрія на визначення експресії маркера проліферації CD-138 для підтвердження діагнозу та розроблення подальшої тактики лікування.

Під час проведення діагностично-лікувальної гістероскопії пацієнткам досліджуваних груп з УЗ-ознаками хронічного ендометриу встановлено наявність мікрополіпозу у 17 (23,9%) випадках, набряк строми – у 18 (25,3%), локальної або дифузної гіперемії ендометрія – у 36 (50,8%) жінок основної групи та у 3 (3,2%) жінок контрольної групи. У 71 (25,6%) жінок – «поганих відповідачів» та у 3 (3,2%) пацієнок з нормальною оваріальною відповіддю за даними імуногістохімічного дослідження підтверджено діагноз хронічного ендометриу.

Для лікування діагностованого патологічного стану 74 (100%) жінкам досліджуваних груп було запропоновано наступну схему лікування: доксициклін 100 мг 2 рази на добу, курс – 14 діб, неоміцину В сульфат 35 000 МО, ністатин 100 000 МО – по Івагінальній свічці 1 раз на добу, курс – 10 діб та диклофенак 100 мг ректально 5 діб з повторним проведенням імуногістохімічного дослідження біоптату ендометрія для визначення експресії маркера проліферації CD-138 через 2–3 міс. Так, у 50 (67,5%) випадках у жінок з хронічним ендометритом не виявлено проліферації CD-138 після проведеного лікування.

Двадцять чотирьом (32,5%) пацієнткам з безплідністю, резистентним до попередньої антибактеріальної терапії, призначали наступну схему лікування: цефотаксим 2,0 внутрішньовенно краплинно на 200 мл фізіологічного розчину 1 раз на добу, гентаміцин 80 мг 3 рази на добу внутрішньом'язово, метронідазол 100 мл на добу внутрішньовенно краплинно та диклофенак 100 мг ректально 1 раз на добу, курс лікування становив 7 діб. Через 3 міс після проведеного лікування експресія маркера проліферації CD-138 під час дослідження пайпель-біоптату ендометрія діагностована лише у 5 (6,7%) пацієнок, які потребували більш ретельного обстеження та розроблення індивідуальної тактики при застосуванні ДРТ.

ВИСНОВКИ

Отже, у результаті проведеного дослідження серед жінок зі зниженою відповіддю на стимуляцію яєчників при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій виявлений значний відсоток наявності хронічного ендометриу (25,6%), що значно ускладнює подолання безплідності у даній когорти жінок.

Факторами ризику виникнення даного патологічного стану є перенесені захворювання статевих органів в анамнезі – 55,4%, оперативні втручання на органах малого таза – 30,2%, внутрішньоматкові маніпуляції – 35,2% як з лікувальною метою, так і у випадках штучного переривання вагітності, та зміна якісного і кількісного складу біоптату піхви у бік переважання анаеробних мікроорганізмів з виникненням бактеріального вагінозу – 61,5%.

Діагностичними критеріями хронічного ендометриу у жінок з безплідністю є мікрополіпоз – 23,9%, набряк строми – 25,3%, локальна та дифузна гіперемія ендометрія, виявлені під час гістероскопічного обстеження, – 50,8% та висока експресія маркера проліферації CD-138 за результатами імуногістохімічного дослідження пайпель-біоптату ендометрія.

Запропонована схема лікування хронічного ендометриу першої лінії – доксициклін 100 мг 2 рази на добу, курс – 14 діб, неоміцину В сульфат 35 000 МО, ністатин 100 000 МО – по 1 вагінальній свічці 1 раз на добу 10 діб та диклофенак 100 мг ректально 5 діб – мала ефективність у 67,5% випадків. У пацієнок, резистентних до попередньої антибактеріальної терапії, при призначенні схеми лікування другої лінії – цефотаксим 2,0 внутрішньовенно краплинно на 200 мл фізіологічного розчину 1 раз на добу, гентаміцин 80 мг 3 рази на добу внутрішньом'язово, метронідазол 100 мл на добу внутрішньовенно краплинно та диклофенак 100 мг ректально 1 раз на добу протягом 7 діб – спостерігалася ефективність у 79,1% випадків.

Отже, хронічний ендометрит є недооціненою патологією з точки зору репродуктивних втрат та ефективності програм ДРТ у жінок з безплідністю. Основними методами діагностики даного патологічного стану є гістероскопія та визначення експресії маркера проліферації CD-138 під час дослідження пайпель-біоптату ендометрія, особливо у жінок з інфекційними захворюваннями внутрішніх статевих органів, оперативними втручаннями на органах малого таза та внутрішньоматковими маніпуляціями, а також неефективними спробами лікування безплідності у клініці ЕКЗ.

Клиническое значение хронического эндометрита у женщин со сниженным ответом на стимуляцию яичников в программе экстракорпорального оплодотворения

Г.В. Стрелко, В.В. Уланова

Цель исследования: определение частоты выявления, факторов риска, диагностических критериев хронического эндометрита у женщин со сниженным ответом на стимуляцию яичников с исследованием эффективности предложенных схем лечения данного патологического состояния.

Материалы и методы. Проведено исследование клинического значения диагностики хронического эндометрита у 278 женщин (основная группа) со сниженным овариальным ответом на стимуляцию яичников для разработки индивидуальных подходов к преодолению бесплодия у данной категории пациенток с учетом не только овариального резерва, но и состояния эндометрия, оцененного при помощи клинических, инструментальных и лабораторных методов, для достижения успешной имплантации и развития беременности. В контрольную группу вошли 93 пациентки с бесплодием, нормальным овариальным ответом на стимуляцию и отсутствием критериев плохих ответов.

Результаты. В результате проведенного исследования среди женщин со сниженным овариальным ответом в клинике ЭКО наблюдалось наличие большой доли наличия хронического эндометрита, что значительно усложняет преодоление бесплодия. Факторами риска возникновения данного патологического состояния являются перенесенные заболевания половых органов инфекционного генеза в анамнезе, оперативные вмешательства на органах малого таза, внутриматочные манипуляции. Диагностическими критериями хронического эндометрита у женщин с бесплодием являются микрополипоз, отек стромы, локальная и диффузная гиперемия эндометрия, выявленные при гистероскопическом исследовании, и высокая экспрессия маркера пролиферации CD-138 по результатам иммуногистохимического исследования пайпель-биоптата эндометрия.

Заключение. Схема лечения хронического эндометрита первой линии – доксициклин 100 мг 2 раза в день, курс – 14 дней, неомицина сульфат 35 000 МЕ, полимиксина В сульфат 35 000 МЕ, нистатин 100 000 МЕ – по 1 вагинальной свече 1 раз в день 10 дней и диклофенак 100 мг ректально 5 дней – имеет эффективность в 67,5% случаев. У пациенток, резистентных к предыдущей антибактериальной терапии, при назначении схемы лечения второй линии – цефотаксим 2,0 внутривенно капельно на 200 мл физиологического раствора 1 раз в день, гентамицин 80 мг 3 раза в день внутримышечно, метронидазол 100 мл в день внутривенно капельно и диклофенак 100 мг ректально 1 раз в день 7 дней – эффективность лечения хронического эндометрита достигала 79,1% случаев.

Ключевые слова: хронический эндометрит, бесплодие, сниженный овариальный ответ, вспомогательные репродуктивные технологии.

Clinical significance of chronic endometritis in poor responder`s patients underg art programs

G.V. Strelko, V.V. Ulanova

The objective: determination of the frequency of detection, risk factors, diagnostic criteria for chronic endometritis in poor responders patients in ART cycles with the study of the effectiveness of the proposed regimens for the treatment of this pathological condition.

Materials and methods. A clinical study of the diagnosis of chronic endometritis in in poor responders patients have been conducted to develop individual approaches to overcoming infertility in a given cohort of women, taking into account not only the ovarian reserve, but also the endometrial status, assessed by clinical, instrumental and laboratory research methods, for achievement of successful implantation and ongoing pregnancy.

The control group of women included 93 patients with infertility, a normal ovarian response to stimulation and lack of criteria for bad defendants.

Results. As a result of a study conducted in poor responders patients, there is a significant percentage of the presence of chronic endometritis, which greatly complicates the overcoming of infertility. Risk factors for the occurrence of this pathological condition are genital tract infections, surgical intervention, intrauterine manipulations. Diagnostic criteria for chronic endometritis in women with infertility are micropolyps, stomach edema, local and diffuse congestion of the endometrium during hysteroscopic examination and high expression of the immunohistochemical marker CD-138.

Conclusion. The treatment protocol of the first line of chronic endometritis – doxycillin 100 mg 2 times a day 14 days, neomycin sulfate 35 000 MU, polymyxin B sulfate 35 000 MU, nystatin 100 000 MU for 1 suppositorium 1 time per day for 10 days and diclofenac 100 mg rectally for 5 days – is effective in 67,5% of cases. In patients who are resistant to previous antibiotic therapy, the second line treatment regimen is – cefotaxime 2.0 i/v 1 time per day, gentamycin 80 mg 3 times a day in / m, metronidazol 100 ml per day i / v, and diclofenac 100 mg rectally once daily for 7 days – the effectiveness of the treatment of chronic endometritis reached 79.1% of the cases.

Key words: chronic endometritis, infertility, poor responders, ART.

Сведения об авторе

Стрелко Галина Владимировна – Медицинский центр «Семейный источник», 04053, г. Киев, ул. Кудрявская, 31-33; тел.: (044) 500-96-47 (48), (050) 547-66-65. E-mail: gstrelko@gmail.com

Уланова Вероника Валерьевна – Медицинский центр «Семейный источник», 04053 г. Киев, вул. Кудрявская, 31-33; тел.: (044) 500-96-47 (48), (050) 324-25-42, E-mail: ulanova.v@ukr.net

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ищенко Л.С. Клинико-морфологические аспекты и пути оптимизации терапии хронического эндометрита: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Москва. 2007; 23 с.
- Серебrenникова К.Г., Лапшихин А.А., Кузнецова Е.П. и др. Хронический эндометрит. Особенности подготовки к программам ВРТ // Репродуктивные технологии сегодня и завтра. Материалы XXI международной конференции Российской ассоциации репродукции человека. – СПб, 2011. – С. 65–67.
- Сидельникова В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием: методические пособия и клинические протоколы. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 224 с. ISBN 978–5–98322–729–3.
- Сидорова И.С., Макаров И.О., Унанян А.Л. Патогенез и патогенетически обоснованная терапия хронического эндометрита (клиническая лекция). Акушерство, гинекология и репродукция. 2010; 3: 21–24.
- Сухих Г.Т., Шуршалина А.В. Хронический эндометрит: Руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010:64.
- Шешукова Н.А., Макаров И.О., Овсянникова Т.В. Гиперпластические процессы эндометрия: особенности пролиферативной активности при сочетании с хроническим эндометритом. Акушерство, гинекология и репродукция. 2011; 3: 10–15.
- Толибова Г.Х., Траль Т.Г., Клещев М.А., Кветной И.М., Айламазян Э.К. Эндометриальная дисфункция: Алгоритм гистологического и иммуногистохимического исследования // Журнал акушерства и женских болезней. 4/2015.
- Buckley C. H., Fox H. Biopsy pathology of the endometrium. Arnold. 2002:264.
- Eckert L. O., Hawes S. E. Endometritis: The clinical-pathologic syndrome. Am. J. Obstet. Gynecol. 2002;186(4):690-695.
- Шешукова Т.В. Гиперпластические процессы эндометрия: особенности пролиферативной активности при сочетании с хроническим эндометритом. Акушерство, гинекология и репродукция. 2011; 3: 10–15.
7. Толлибова Г.Х., Траль Т.Г., Клещев М.А., Кветной И.М., Айламазян Э.К. Эндометриальная дисфункция: Алгоритм гистологического и иммуногистохимического исследования // Журнал акушерства и женских болезней. 4/2015.
8. Buckley C. H., Fox H. Biopsy pathology of the endometrium. Arnold. 2002:264.
9. Eckert L. O., Hawes S. E. Endometritis: The clinical-pathologic syndrome. Am. J. Obstet. Gynecol. 2002;186(4):690-695.
10. Clin Exp Reprod Med 2016;43(4):185-192 Chronic endometritis and infertility Hyun Jong Park1, You Shin Kim2, Tae Ki Yoon2, Woo Sik Lee2.
11. Bouet PE, El Hachem H, Monceau E, Garipey G, Kadoch IJ, Sylvestre C. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis. Fertil Steril 2016;105:106-10.
12. Romero R, Espinoza J, Mazor M. Can endometrial infection/inflammation explain implantation failure, spontaneous abortion, and preterm birth after in vitro fertilization? Fertil Steril 2004;82: 799-804.
13. Zolghadri J, Momtahan M, Aminian K, Ghaffarpasand F, Tavana Z. The value of hysteroscopy in diagnosis of chronic endometritis in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2011;155:217-20.

Статья поступила в редакцию 21.05.2018