

© Т. А. Плужникова, Е. К. Комаров

Центр профилактики и лечения
невынашивания беременности,
родильный дом № 1, ФГБУ «НИИАГ
им. Д. О. Отта» СЗО РАМН, Санкт-Петербург

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА У ЖЕНЩИН С НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ В АНАМНЕЗЕ

УДК: 618.39-021.3:618.145-002.2

■ В результате обследования 159 женщин, страдающих невынашиванием беременности, диагноз хронического эндометрита установлен у 105 пациенток (66,0 %). Для диагностики хронического эндометрита (ХЭ) использовался иммуногистохимический метод определения количества NK-клеток (CD16+, CD56+), HLA-DR+ и В-лимфоцитов (CD20+) в эндометрии с использованием моноклональных антител. Более чем у половины женщин ХЭ протекает с аутоиммунным компонентом (АИК), что сопровождается повышенным содержанием антиэндометриальных антител (АЭА) в периферической крови. У больных ХЭ с АИК достоверно чаще наблюдается отставание секреторной трансформации эндометрия при полноценной гормональной активности желтого тела с нормальным содержанием прогестерона в крови. Не исключено, что АЭА могут оказывать самостоятельное влияние на гормон-рецепторные взаимодействия в ткани эндометрия, нарушая морфофункциональное состояние эндометрия. Комплексная терапия ХЭ приводит к элиминации АЭА, улучшению состава эндометриальных лимфоцитов (у 80 % женщин с ХЭ и у 70 % женщин больных ХЭ с АИК), восстановлению секреторной трансформации эндометрия (у 75 % у женщин с ХЭ и у 66,7 % больных ХЭ с АИК).

■ **Ключевые слова:** невынашивание беременности; хронический эндометрит; антитела к эндометриальному антигену.

Хронический эндометрит является одной из частых причин нарушения репродуктивной функции. У женщин с репродуктивными потерями в анамнезе частота хронического эндометрита (ХЭ) составляет 52 %, у пациенток с привычным невынашиванием беременности — более 70 % [10, 8]. Хронический эндометрит характеризуется малосимптомностью и стертой клинической картиной. Часто единственным клиническим проявлением ХЭ является бесплодие или невынашивание беременности. Золотым стандартом диагностики хронического эндометрита считается гистологический метод, который учитывает совокупность общих морфологических признаков хронического воспаления, которые можно выявить на 7–11-й день цикла. Основным недостатком существующего метода является низкая точность диагностики. В последние годы в диагностике ХЭ используется иммуногистохимический метод исследования, позволяющий достоверно выявить наличие хронического воспаления в эндометрии и оценить степень его активности [4, 7, 8]. При использовании этого метода в сочетании с исследованием состояния системного иммунитета Е. А. Михниной показано, что в патогенезе неспецифического ХЭ определяющую роль играет постинфекционный аутоиммунный синдром. Он проявляется резким повышением в сыворотке крови уровней аутоантител к белкам эндометрия и провоспалительных цитокинов, продуцентами которых являются Th-1 (ФНО-α и ИФН-γ), увеличением инфильтрации эндометрия CD16+ и CD56+ NK-клетками, В-клетками и активированными лимфоцитами HLA-DR+, а также нарушением экспрессии рецепторов половых стероидов в эндометрии. Все эти изменения в эндометрии при ХЭ препятствуют нормальной имплантации и плацентации, способствуют ранним репродуктивным потерям [3, 6].

Цель исследования

Определить частоту встречаемости ХЭ у женщин, страдающих невынашиванием беременности, в том числе привычным, оценить особенности течения ХЭ у пациенток с наличием аутоантител к эндометриальному антигену, оценить эффективность лечения ХЭ.

Материалы и методы

Обследовано 159 пациенток с репродуктивными потерями в анамнезе, наблюдавшихся в центре профилактики и лечения невынашивания беременности. Все пациентки были в возрасте от 25 до 38 лет (средний возраст 28,4 лет). Невынашивание беременности ранних сроков отмечено у 138 женщин (86,7 %), первичное невынашивание — у 98 женщин (61,6 %). У 138 женщины (86,7 %) наблюдалось привычное невынашивание

беременности. Преждевременные роды были у 21 женщины (13,2 %). У 39 женщин (24,5 %) первая беременность была прервана медицинским абортom. Всем пациенткам проводилось обследование по следующему плану: бактериологическое обследование цервикального канала, определение G- и М-антител в крови к вирусам герпеса и цитомегалии, определение интерферонового статуса биологическим методом (Кондратьева Г. А. и др. в модификации Аникина В. Б. с соав., 2001), УЗИ, определение уровня эстрадиола (Е2) и прогестерона (П) в крови на 19–21-й день цикла, гистологическое исследование штрих-биопсии эндометрия на 21–24-й день цикла с оценкой соответствия секреторной трансформации эндометрия дню менструального цикла по общепринятой методике [11]. Одновременно проводилось иммуногистохимическое исследование эндометрия с определением количества NK-клеток (CD16+, CD56+), HLA-DR+ и В-лимфоцитов (CD20+) в эндометрии с использованием моноклональных антител фирмы «Novocastra» (Великобритания) на базе лаборатории ФГУЗ ВЦЭРМ им А. М. Никиторова МЧС России (патент № 2236013, 2004 г). Согласно данному методу количество клеток, экспрессирующих CD16+, CD56+, HLA-DR+ выше 10 в поле зрения свидетельствует об обострении аутоиммунного хронического эндометрита [7, 9]. Всем пациенткам проводилось определение аутоантител к эндометриальному антигену согласно оригинально разработанному в ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН методу, в основе которого лежит принцип традиционного твердофазного иммуноферментного анализа [1, 2]. В норме содержание в периферической крови антиэндометриальных антител (АЭА) не превышает 250 Е/мл. Критерии исключения составили пациентки с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ), с антифосфолипидным синдромом (АФС) и генитальным эндометриозом, а также носители антител, ассоциированных с нарушением репродукции. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Для оценки межгрупповых различий применяли t-критерий Стьюдента, ранговый U-критерий Манна-Уитни. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате обследования диагноз хронического эндометрита установлен у 105 (66,0 %) из 159 наблюдавшихся пациенток. У 55 женщин с ХЭ (52,4 %) обнаружено повышенное количество

АЭА в крови, составляющее от 262 Е/мл до 780 Е/мл (в среднем $443,6 \pm 15,3$ Е/мл), что указывало на аутоиммунный компонент воспаления (АИК), эти пациентки включены в 1-ю группу. У остальных 50 пациенток с хроническим эндометритом содержание АЭА в крови не превышало нормальных значений (в среднем $195,6 \pm 13,2$ Е/мл) — 2-я группа. При анализе заболеваемости женщин с ХЭ (табл. 1) установлено наличие экстрагенитальных заболеваний у $75,0 \pm 7,5$ % женщин 1-й группы и у $59,3 \pm 8,2$ % женщин 2-й группы ($p < 0,05$). Выявлена высокая частота хронического пиелонефрита в группе больных ХЭ с АИК. Гинекологические заболевания в обеих группах отмечались с одинаковой частотой ($50,0 \pm 8,8$ % в 1-й группе и $51,8 \pm 9,6$ % во 2-й группе). Бактериологическое обследование цервикального канала (табл. 2) у пациенток 1-й и 2-й групп выявило более чем у половины наличие условно-патогенной микрофлоры (у $59,4 \pm 8,7$ % и $59,3 \pm 9,5$ % женщин соответственно). В обеих группах отмечена высокая частота ассоциации двух и более микроорганизмов: у 41,4 % женщин 1-й группы и у 38,9 % 2-й группы. Как видно из таблицы, у больных ХЭ с АИК в цервикальном канале достоверно чаще выделяется стрептококк группы В — $25,4 \pm 5,8$ % ($p < 0,05$). В обеих группах выявлена высокая частота персистенции вирусной инфекции (G антитела к вирусу герпеса 1-го и 2-го типов выявлены у $96,9 \pm 3,1$ % пациенток 1-й группы, у $92,6 \pm 5,0$ % — 2-й группы). При выявлении инфекционного возбудителя в цервикальном канале перед биопсией эндометрия проводилась антибактериальная терапия. Состояние интерферонового статуса характеризовалось повышенным содержанием общего сывороточного IFN и угнетением индуцированных IFN α/β и IFN γ у женщин обеих групп без достоверных различий между группами больных ХЭ с наличием и отсутствием АИК (табл. 3). Гистологически эндометрий на 21–24-й день цикла характеризовался недостаточной и неполноценной трансформацией у $40,0 \pm 6,6$ % пациенток 1-й группы и у $34,0 \pm 6,3$ % 2-й группы независимо от функционального состояния желтого тела. В частности, функционально полноценная лютеиновая фаза цикла установлена у 29 женщин 1-й группы с уровнем П в крови $51,9 \pm 2,5$ нмоль/л и у 14 женщин 2-й группы с уровнем П в крови $55,2 \pm 2,7$ нмоль/л. Несмотря на нормальное содержание прогестерона в крови недостаточность секреторных преобразований эндометрия у больных ХЭ с АИК ($52,7 \pm 6,7$ %) наблюдалось почти в 2 раза чаще, чем у женщин с ХЭ без АИК ($28,0 \pm 6,3$ %; $p < 0,05$). Эти данные указывают на патологическое влияние не только топического воспаления, но и на самостоятельное значение АЭА в нарушении морфофункционального состояния

Таблица 1

Частота экстрагенитальных и гинекологических заболеваний у женщин с хроническим эндометритом и невынашиванием беременности (в %)

Заболевания	1-я группа ХЭ с АИК n = 55		2-я группа ХЭ n = 50	
Хронический пиелонефрит	13	23,6 ± 5,7*	4	8,0 ± 3,8*
Ожирение	1	1,8 ± 1,8*	6	12,0 ± 4,6*
ДНЗ	8	14,5 ± 4,7	8	16,0 ± 5,2
Хронический тонзиллит	7	12,7 ± 4,5	4	8,0 ± 3,8
Хронический гастрит	7	12,7 ± 4,5	4	8,0 ± 3,8
Заболевания с/с системы	10	18,2 ± 5,2	10	20,0 ± 5,6
Хронический сальпингофарит	7	12,7 ± 4,5	10	20,0 ± 5,6
Миома	10	18,2 ± 5,2	4	10,0 ± 4,2
Заболевания шейки матки	7	12,7 ± 4,5	8	10,0 ± 5,2
Н.М.Ц.	4	7,2 ± 3,4	3	6,0 ± 3,4
* — $p \leq 0,05$.				

Таблица 2

Частота выявления возбудителей в цервикальном канале у женщин с хроническим эндометритом и невынашиванием беременности (в %)

Возбудитель	1-я группа ХЭ с АИК n = 55		2-я группа ХЭ n = 50	
Уреаплазменная инфекция	10	18,2 ± 5,2	7	14,0 ± 4,9
<i>Streptococc B</i>	14	25,4 ± 5,8*	3	6,0 ± 3,4*
<i>Streptococc sp.</i>	6	10,9 ± 4,2	6	12,0 ± 4,6
<i>Enterococc sp.</i>	11	20,0 ± 5,4	9	18,0 ± 5,4
<i>Corynebacterii sp.</i>	6	10,9 ± 4,2	5	10,0 ± 4,2
<i>E. colli</i>	10	18,2 ± 5,2	5	10,0 ± 4,2
<i>Gardnerella vag.</i>	4	7,2 ± 3,4	8	16,0 ± 5,2
<i>Candida</i>	9	16,4 ± 4,9	14	28,0 ± 6,3
* — $p \leq 0,05$.				

Таблица 3

Показатели интерферонов статуса у женщин с ХЭ и невынашиванием беременности в анамнезе (МЕ/мл)

Интерфероны	1-я группа ХЭ с АИК n = 55	2-я группа ХЭ n = 50	Норма
Содержание общего сывороточного IFN	28,4 ± 0,4	27,2 ± 1,8	8–10
Индуктированные IFN-α/β	116,2 ± 2,9	122,0 ± 2,9	250–520
Индуктированные IFN-γ	57,4 ± 2,9	60,0 ± 1,8	110–250

эндометрия. Результаты иммуногистохимического исследования эндометрия представлены в таблице 4. Как видно из таблицы, уровень экспрессии иммунокомпетентных клеток в эндометрии у женщин с ХЭ в несколько раз превышал соответствующие контрольные показатели без достоверных различий между группами с наличием и отсутствием АИК воспаления.

Лечение хронического эндометрита было комплексным с учетом состояния локального и системного иммунитета и включало: иммуномодуляторы, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), гестагены, физиотерапевтические методы. Из физиотерапевтических методов применялись: магнитотерапия, ультразвук с гидрокортизоновой мазью, КВЧ-терапия, амплипульс и др. В состав терапии ХЭ включали иммуномодуляторы: изопринозин по 2 таблетки 3 раза в день 10 дней, иммунофан 0,05 мг в/м 10 инъекций, свечи с полиоксидонием 12 мг ректально через день 10 свечей и др. Из НПВП использовались: нимесил 100 мг 2 раза в день 2 недели, нейродикловит по 1 капсуле 3 раза в день 10 дней, свечи с кетоналом или индометацином на протяжении 10 дней ректально. Всем больным ХЭ с АИК проводилась системная энзимотерапия — Во-бэнзим по 5 таблеток 3 раза в день на протяжении месяца. Гормональная терапия проводилась дюфастоном в циклическом режиме: 10 мг 2 раза в сутки с 15 дня цикла в течение 10 дней. Курс лечения составлял 3 месяца. Через 1 месяц после окончания терапии проводилось контрольное обследование, в том числе у 50 женщин — иммуногистохимическое исследование штрих-биоптатов эндометрия. В результате проведенного лечения у больных ХЭ с АИК наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) снижение количества циркулирующих АЭА — среднее содержание в крови составило $250,9 \pm 6,9$ Е/мл, что соответствовало контрольным показателям. Нормализация гистологической структуры эндометрия в соответствии с фазой менструального цикла наблю-

Таблица 4

Количество НК-клеток и В-лимфоцитов в эндометрии у больных с ХЭ и невынашиванием беременности (медиана, диапазон)

НК-клетки	Норма в поле зрения	1-я группа ХЭ с АИК		2-я группа ХЭ	
		до лечения n = 55	после лечения n = 25	до лечения n = 50	после лечения n = 25
CD56+	До 10	50 (25–120)	25* (10–60)	45 (12–100)	23* (10–50)
CD16+	До 10	30** (15–60)	25** (10–55)	30 (15–70)	20* (12–30)
CD20+	0–3	30 (2–100)	6* (0–80)	26 (5–90)	6* (0–50)
* — $p \leq 0,01$, ** — $p \leq 0,05$ сравнение групп до и после лечения, непараметрический метод Манна — Уитни.					

далась у 66,7 % женщин 1-й группы и у 75 % пациенток 2-й группы. Состояние местного иммунитета характеризовалось достоверным снижением количества CD56+ и CD16+ НК-клеток и В-лимфоцитов у больных ХЭ обеих групп независимо от наличия или отсутствия АИК воспаления (табл. 4). Улучшение показателей локального иммунитета после трех месяцев лечения ХЭ отмечено у $70,0 \pm 6,1$ % женщин 1-й группы и у $80,0 \pm 5,6$ % 2-й группы. У 23,6 % женщин 1-й группы и у 28,0 % 2-й группы после проведенного курса лечения признаки хронического эндометрита по данным иммуногистохимии не выявлены.

Таким образом, установлено, что у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе частота ХЭ достигает 66 % при использовании для диагностики иммуногистохимического метода исследования. Более чем у половины из них ХЭ протекает с АИК, что сопровождается повышенным содержанием АЭА в периферической крови. У больных ХЭ с АИК достоверно чаще наблюдается отставание секреторной трансформации эндометрия при полноценной гормональной активности желтого тела с нормальным содержанием прогестерона в крови. Не исключено, что АЭА могут оказывать самостоятельное влияние на гормон-рецепторные взаимодействия в ткани эндометрия, нарушая морфофункциональное состояние эндометрия. Комплексная терапия ХЭ с применением физиотерапевтических методов, энзимотерапии, НПВП, гестагенов и иммуномодуляторов приводит к элиминации АЭА, улучшению состава эндометриальных лимфоцитов (у 80 % женщин с ХЭ и у 70 % женщин больных ХЭ с АИК), восстановлению секреторной трансформации эндометрия (у 75 % у женщин с ХЭ и у 66,7 % больных ХЭ с АИК). Нормализация фенотипического состава эндометриальных лимфоцитов наблюдается у 24–28 % женщин с ХЭ.

Литература

1. Гинекология от пубертата до постменопаузы: практическое руководство для врачей / Ред. Айламазян Э. К. — М., 2006.
2. Комаров Е. К., Михнина Е. А., Хохлов П. П. Иммунологический метод количественного определения антигенов к эндометриальному антигену в сыворотке крови: пособие для врачей / Ред. Э. К. Айламазян. — СПб., 2007.
3. Манухин И. Б., Захарова Т. П. Комплексное лечение хронического эндометрита у женщин с привычным невынашиванием беременности // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2001. — Т. 3, № 5. — С. 54–55.
4. Михнина Е. А. Морфофункциональное состояние эндометрия у женщин с бесплодием и невынашиванием беременности: автореф. дис... д-ра мед. наук. — СПб., 2009. — 40 с.
5. Попова Т. В. Клинико-морфологические аспекты хронического эндометрита: автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 1990.
6. Сидельникова В. М. Привычная потеря беременности. — М., 2002.
7. Современные возможности диагностики хронического эндометрита / Элиниди В. Н. [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. — 2003. — № 3. — С. 64–68.
8. Сухих Г. Т., Шуршалина А. В. Хронический эндометрит. — М., 2010.
9. Хмельницкий О. К. Патоморфологическая диагностика гинекологических заболеваний. — СПб.: СОТИС, 1994.
10. Шуршалина А. В. Хронический эндометрит у женщин с патологией репродуктивной функции: автореф. дис... д-ра мед. наук. — М., 2007.

Статья представлена А. М. Гзгзяном,
ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН,
Санкт-Петербург

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CHRONIC ENDOMETRITIS IN WOMEN WITH MISCARRIAGES IN THE PAST

Pluzhnikova T. A., Komarov E. K.

■ **Summary:** After medical examination of 159 women who had miscarriages in the past, it was identified that 105 women (66 %) had chronic endometritis. The immunohistochemical method with identification of number of NK cells (CD16+, CD56+), HLA-DR+ and B-lymphocytes (CD20+) in endometrium with usage of monoclonal antibodies was used for diagnosis of chronic endometritis. It was diagnosed that more than half patients had chronic endometritis that were accompanied by autoimmune component (AIC) leading to increase of antiendometrial antibodies (AEA) in peripheral blood. The patients with chronic endometritis

and AIC had significantly delayed secretory transformation of endometrium with normal (full-value) hormonal activity of yellow body and normal value of progesterone in the blood. Quite possibly that AEA could have independent influence on hormone-receptor interaction in endometrium thereby provoke morphofunctional disorders of endometrium. Complex therapy of chronic endometritis led to elimination of AEA in the blood as well as significant improvement composition of endometrial lymphocytes (80 % women who had chronic endometritis and 70 % women who had chronic endometritis with AIC) and also normalize secretory transformation of endometrium (75 % women who had chronic endometritis and 66, 6 % women who had chronic endometritis with AIC).

Key words: miscarriage; chronic endometritis; antibodies to endometrial antigen.

■ Адреса авторов для переписки

Плужникова Тамара Александровна — кандидат медицинских наук, заведующая центром профилактики и лечения невынашивания беременности. Родильный дом № 1 (специализированный). 192283, Россия, Санкт-Петербург, В.О., 12 линия, 39.
E-mail: plutam@mail.ru.

Комаров Евгений Константинович — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник. ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН СЗО РАМН, отделение физиологии и патологии беременности. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.
E-mail: iagmail@ott.ru.

Pluzhnikova Tamara Aleksandrovna — chief of Center of prophylaxis and treatment of miscarriage, Candidate of Medical science, Center of prophylaxis and treatment of miscarriage. Birth house 1, Saint-Petersburg, 12th line of Vasil'evsky island, 39.
E-mail: plutam@mail.ru.

Komarov Evgeny Konstantinovich — Ph. D, senior staff scientist. Department of Pathology of pregnancy. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology 199034, Russia, St. Petersburg, Mendeleevskaya line, 3.
E-mail: iagmail@ott.ru.