

Е.Б. Рудакова, А.В. Лихачев, О.Н. Богданова,
А.А. Лузин, С.И. Мозговой, Е.В. Наумкина
Омская государственная медицинская академия,
г. Омск

К ВОПРОСУ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА

Хронический эндометрит занимает важное место среди воспалительных заболеваний женской половой сферы благодаря тяжести клинических проявлений и его последствий. Он встречается у женщин преимущественно в репродуктивном возрасте и ведет к нарушению менструальной и генеративной функции, нередко являясь причиной осложненного течения беременности, родов, послеродового периода, а также служит причиной бесплодия. Частота ХЭ варьирует в широких пределах — от 0,2 % до 66,3 % [1].

Факт циклического отторжения функционального слоя эндометрия во время менструации заставлял сомневаться в существовании хронической формы эндометрита. Однако в более поздних работах было доказано вовлечение в хронический воспалительный процесс не только функционального, но и не отторгающегося базального слоя эндометрия.

Согласно современным данным, во время менструации отторжению подвергаются компактный и небольшая прилежащая часть спонгиозного слоя, лишь местами возможно отторжение всего функционального слоя [2]. И все-таки вопрос о субстрате для персистенции микроорганизмов в эндометрии до сих пор остается открытым. Наиболее устоявшейся на сегодняшний день считается точка зрения о возникновении хронического воспаления (в частности, хронического эндометрита) в результате дисбаланса между гормональной и иммунной системами организма, с одной стороны, и патогенами — представителями микробиоценоза, с другой [2].

В зависимости от сочетания хронического эндометрита с другими заболеваниями женских половых органов, его подразделяют на следующие формы: изолированную, ассоциированную с хроническим воспалительным процессом в других отделах полового тракта, ассоциированную с невоспалительными заболеваниями тела и шейки матки (гиперпластические процессы эндометрия, полипы, гипопластический эндометрий, миома матки, полипы цервикального канала [3].

По данным Badawy A. et al. (2002), 17 % пациенток с привычной потерей беременности в раннем сроке имеют явные либо косвенные признаки хронического эндометрита. Korn et al. (1998), Eckert et al. (2002) опубликовали данные о том, что не только гонококковая и хламидийная инфекции, но также и первая фаза менструального цикла являются

факторами риска возникновения хронического эндометрита. Избыток эстрогенов может вызвать генерализованные и местные расстройства иммунного ответа, которые являются ответственными за развитие хронического эндометрита.

Изолированная форма хронического эндометрита наиболее часто встречается у пациенток постменопаузального периода [3]. В данном случае, помимо возрастного перобладания эффектов иммуносупрессии, происходит угнетение продукции sIgA в слизистых оболочках полового тракта в связи с возрастным дефицитом эстрогенов. Изолированная форма хронического эндометрита чаще всего определялась у пациенток с бесплодием, привычным невынашиванием беременности и дисфункциональными маточными кровотечениями [3].

В клинике хронического эндометрита наиболее характерными симптомами являются боли, нарушение репродуктивной, менструальной функции и бели. Боли внизу живота отмечены у 36-89 % пациенток. Периодически возникающие боли практически всегда превалируют над постоянными [1]. Более редкими были жалобы на лихорадку, чувство дискомфорта во влагалище, бесплодие.

Существование стойкого очага воспаления в малом тазу приводит к нарушению менструального цикла у 45-55 % больных, что проявляется в виде меноррагий, олиго-опсоменореи, альгодисменореи. У 21 % женщин с хроническим эндометритом основной жалобой была аменорея. Предменструальные кровянистые выделения более характерны для больных с сопутствующей патологией гениталий, постменструальные — для больных с изолированным поражением эндометрия. Метроррагия является самой частой жалобой у пациенток с морфологически подтвержденным диагнозом хронического эндометрита и наблюдается в 94 % случаев, причем нет прямой связи между степенью морфологических изменений и клиникой.

Наиболее частыми жалобами у женщин с изолированными формами хронического эндометрита были: гиперполименорея и постпонирующие кровянистые выделения, тогда как гипоменорея и антепонирующие выделения наблюдались при сочетании хронического эндометрита с миомой матки, полипами эндометрия, либо хроническим сальпингофоритом [4]. По мнению других авторов [5], наличие эндометрита не имеет прямой связи с симптомами воспалительных

заболеваний органов малого таза и нарушением менструальной функции.

В то же время, существует диаметрально противоположное мнение о том, что эндометрит часто сопровождается сальпингитом [6]. Среди женщин, страдающих хроническим сальпингитом, почти 90 % имеют хронический эндометрит [7]. По мнению Wiesenfeld H.C. et al. (2002), сама по себе изолированная форма хронического эндометрита не имеет корреляции с болевым синдромом, нарушением менструальной функции. Клиника же АМК (метроррагии, меноррагии, анте-, постпонирующие кровянистые выделения), боли внизу живота, болезненность тракций за шейку матки связаны с хроническим воспалением верхнего отдела внутренних половых органов (pelvic inflammatory disease). В связи с этим, автор предлагает рассматривать хронический эндометрит как маркер хронического воспалительного процесса верхнего отдела внутренних половых органов, морфологически определяя эндометрит в соответствии с критериями, предложенными Kiviat et al. (1990).

Таким образом, считается доказанным тот факт, что хронический воспалительный процесс верхнего отдела внутренних половых органов возникает вторично в результате распространения инфекции из нижнего отдела полового тракта через полость матки в трубы [6, 7]. По мнению тех же авторов, хронический эндометрит следует считать отдельным клиническим синдромом, требующим лечения при наличии клиники, либо активного наблюдения при отсутствии инфекционного процесса в нижнем отделе полового тракта.

Из сказанного следует, что клинические проявления хронического эндометрита неспецифичны, поэтому необходимо морфологическое подтверждение диагноза, однако и морфологические критерии достаточно расплывчаты.

Нередко диагноз хронического эндометрита определяют как наличие в эндометрии плазматических клеток [8], что указывает на участие в воспалении иммунных реакций. В исследованиях Кузнецовой А.В. (2001) диагноз хронического эндометрита выставляется, исходя из наличия лимфогистиоцитарной инфильтрации, плазматических клеток, фиброза стромы эндометрия, наличия клубков толстостенных спиральных артерий, появившихся уже в раннюю стадию фазы пролиферации. Диагноз хронического эндометрита ставится при обнаружении более одной плазматической клетки (увеличение $\times 120$) в строме эндометрия и более пяти нейтрофилов (увеличение $\times 400$) в поверхностном слое эндометрия [5, 9].

С другой стороны полагают, что плазматические клетки обнаруживают у 9 % женщин без признаков инфекции и без клиники хронического эндометрита [5]. Rotterdam (1978) обнаруживал плазматические клетки у женщин с неполным выпадением матки и ретродевиацией матки, в связи с чем был сделан вывод о том, что их присутствие является лишь возможным диагностическим критерием, но никак не связано с клиникой. Поэтому в качестве косвенных

морфологических признаков хронического эндометрита предлагается рассматривать: перигландулярную клеточную альтерацию стромы (periglandular spindle cell alteration of the stroma) и невозможность установить фазу секреторного эндометрия [8]. Клинико-патологические исследования у пациентов с нарушением менструального цикла выявили низкую корреляцию между интенсивностью плазматической инфильтрации и клиническими проявлениями [4].

В итоге, постановка диагноза хронического эндометрита базируется на обнаружении плазматических клеток в эндометрии и не может заменяться микробиологическими исследованиями [5].

Маянский Д.Н. считает, что с позиций общей патологии течение инфекции с тенденцией к хронизации можно было бы отнести к «синтаксическим» вариантам, при которых биосистема «...предпочитает существовать с патогеном, активное отторжение которого сопряжено с большими трудностями, энергетически не выгодно или вообще нереально в силу специфики пускового фактора или конституциональных особенностей соединительной ткани».

Хронические воспалительные процессы внутренних половых органов у женщин репродуктивного возраста следует рассматривать как общее полисистемное заболевание, сопровождающееся вовлечением в патологический процесс систем, с которыми связано течение адаптационных процессов в организме женщины: иммунной, эндокринной, симпатoadреналовой [1].

Наиболее устоявшейся на сегодняшний день является точка зрения о возникновении хронического воспаления (в частности, хронического эндометрита) в результате дисбаланса между гормональной и иммунной системами организма, с одной стороны, и патогенами представителями микробиоценоза, с другой [2].

При длительном течении неспецифического продуктивного воспаления развивается неравномерный фиброз стромы эндометрия, что вызывает редукцию капиллярного русла с диссоциацией гормоно-воспринимающего рецепторного аппарата и служит причиной неполноценной секреторной и, тем более, гравидарной перестройки слизистой оболочки матки. Закономерным следствием отмеченного процесса являются бесплодие, ранние самопроизвольные выкидыши и нарушения менструального цикла с длительными мажущими кровянистыми выделениями из влагалища [3].

Одним из механизмов, способным менять рецепцию клеток, является хроническая персистенция инфекционных агентов (*Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*), а также *Chlamidia trachomatis*, *Candida albicans*. В 19-53 % наблюдений у женщин с хроническим эндометритом из полости матки высеваются условно-патогенные микроорганизмы (*E. coli*, *Enterococcus* и *St. epidermicus*). По данным Воропаевой Е.Е. (2005), комплексное микробиологическое исследование материала из полости матки выявило наличие облигатно анаэробных и факультативно анаэробных микроор-

ганизмов у 96,2 % пациенток с достоверно установленным диагнозом хронического эндометрита. Причем, среди анаэробов в 12,3-14,7 % случаев преобладали *Bacteroides*, а среди аэробов — *Streptococcus*, *E.coli*, *Enterococcus*, *Enterobacter*.

Бактериологическое и ПЦР-исследование материала соскоба из полости матки показало, что наиболее часто встречающимися возбудителями инфекций были уреаплазмы, микоплазмы, вирус простого герпеса (Пестрикова-Безрукова). Причем лишь у 10,7 % пациенток наблюдался один вид возбудителя, во всех остальных случаях выявлены сочетания бактериальной и бактериально-вирусной инфекции.

Бактериологические исследования у женщин с привычным невынашиванием беременности выявили, что в 64 % случаев имеет место колонизация эндометрия анаэробами (бактероиды, клостридии, пептострептококки), у 12 % женщин — это вирулентные аэробы (стафилококки, энтеробактерии, кишечная палочка).

Метод прямой иммунофлюоресценции, культуральный метод диагностики для выявления персистентных форм *Chlamidia trachomatis* в клиническом материале (при использовании обычных клеточных культур и обычных методик) оказываются малоэффективными. В связи с этим, отрицательный результат культуральной диагностики при положительном тесте на ДНК и РНК *Chlamidia trachomatis* в настоящее время предлагается рассматривать в качестве одного из объективных критериев персистенции хламидий.

Персистируя длительное время, вирусная и бактериальная инфекции могут приводить к изменению антигенной структуры инфицированных клеток, как за счет собственно инфекционных антигенов, включаемых в структуру поверхностных мембран, так и за счет образования новых клеточных антигенов, детерминированных клеточным геномом. При этом развивается иммунный ответ на гетерогенизированные аутоантигены, приводящий к появлению аутоантител и вызывающий развитие хронической формы ДВС-синдрома [10]. Вполне возможно, что антиген персистирующей инфекции «запускает» иммунный ответ с реакцией гиперчувствительности замедленного типа.

Смешанное вирусно-бактериальное инфицирование с длительной персистенцией инфекционных агентов в функциональном и базальном слоях эндометрия является причиной развития вторичного иммунодефицита, так как при этом создается порочный круг, где активация инфекции вызывает иммунодефицитное состояние, а снижение иммунитета, в свою очередь, способствует активации инфекции [10].

В литературе проблема персистирующей урогенитальной хламидийной инфекции стала широко обсуждаться в начале 90-х годов в связи с исследованиями морфологии и иммунопатологии взаимодействия хламидий и организма-хозяина.

Согласно современным представлениям, хламидии могут персистировать не только в ограниченных мембранной зонах эпителиальных клеток, но и в ней-

трофилах, макрофагах, лимфоцитах, эндотелиоцитах лимфатических капилляров, а также во внеклеточных фагосомах.

Именно этот механизм персистенции воспаления в эндометрии объясняет неэффективность традиционной моноантибиотикотерапии (неоднократно проводимой без полного клинического эффекта) у женщин с хроническим вялотекущим эндометритом и обуславливает необходимость проведения комплексного лечения, направленного преимущественно на очаг воспаления — эндометрий.

Если в эндометрии здоровых женщин вне беременности В-, Т-, НК-клетки, макрофаги представлены в незначительном количестве, то при хроническом эндометрите происходит резкая активация клеточных и гуморальных реакций воспаления на локальном уровне. Это выражается в увеличении лейкоцитарной инфильтрации эндометрия, количества Т-лимфоцитов, НК-клеток, макрофагов, резком возрастании титров IgM, IgA, IgG [1].

Вирусная инфекция гениталий (в том числе герпес-вирусная) сопровождается ослаблением Т-клеточного иммунитета и нарушением иммунорегуляторных клеток за счет уменьшения доли лимфоцитов CD4. Стойкая недостаточность γ -интерферона и Т-клеточного иммунитета способствует длительной персистенции вируса и создает угрозу перехода процесса в хронический. По данным Н.Ю. Владимировой (1997), наличие вирусного патогена в эндометрии, в частности вируса простого герпеса, приводит к выраженной стимуляции пролиферации клеток эндометрия в виде ускорения синтеза ДНК и увеличения количества ДНК-синтезирующих клеток.

То есть, свой вклад в формирование хронического воспаления эндометрия вносят целый ряд причинных факторов, которые на определенных этапах действуют совместно, имея общие патогенетические механизмы.

Цель работы — уточнение морфологических признаков хронического эндометрита, а также выявление связи морфологически подтвержденного эндометрита с микробной контаминацией эндометрия у пациенток с аномальными маточными кровотечениями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Гистологические соскобы эндометрия 51 пациентки, поступивших на обследование и лечение в отделение гинекологии городской больницы № 1 г. Омска, а также обратившиеся за консультативной помощью в Областной перинатальный центр за период с 09.2004 г. по 11.2005 г. Поступали пациентки по неотложной помощи и в плановом порядке.

У всех женщин, включенных в исследование, имелась гиперплазия (полипы) эндометрия, которая была диагностирована либо по УЗИ, либо имелись анамнестические данные о малоэффективной гормональной терапии гиперплазии (полипа), а также пациентки с нарушениями менструального цикла (по типу меноррагии, метроррагии, менометроррагии, ан-

те-, постпонирующих кровянистых выделений), появление которых не могло быть объяснено какими-либо другими причинами, кроме хронического эндометрита.

Исключались из исследования: пациентки с метаболическим синдромом, миомой с центрипетальным ростом узлов (интерстициально-субсерозные), а также беременные.

Был проведен анализ материала, поступившего на патогистологическое исследование. Эндометрий исследован на биопсийном материале, который фиксировали в 10 %-ном забуференном формалине (рН 7,2-7,4) и заливали в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, а также пиронином по Браше для выявления плазматических клеток. Биоптаты эндометрия при дисфункциональных маточных кровотечениях брали для гистологического исследования в различные фазы цикла, что учитывали при анализе результатов.

Кроме того, у всех пациенток с морфологически подтвержденным диагнозом хронического эндометрита проводился посев аспирата из полости матки на группу аэробных и анаэробных (пептококки, пептострептококки, фузобактерии, бактероиды) возбудителей. Забор материала проводился с помощью предложенного нами устройства трансцервикально.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Явные и косвенные признаки хронического эндометрита (в виде отека стромы, нерегулярного расположения желез, нейтрофильной и мононуклеарной инфильтрации в поверхностных слоях, скопления лимфоцитов по типу лимфоидных фолликулов вокруг сосудов и желез) обнаружены у 15 пациенток, что составило 29,4 %. Наиболее частыми жалобами у пациенток с хроническим эндометритом являлись меноррагии (66,7 %), метроррагии (20 %), ante-, постпонирующие кровянистые выделения (13,3 %).

Частыми сопутствующими заболеваниями у пациенток с ассоциированной формой хронического эндометрита были хронический аднексит (46,7 %), миома матки (33 %), полипы эндометрия (во всех случаях железисто-фиброзные), а также железистая и железисто-кистозная гиперплазия эндометрия (53,4 %). Обнаруженная в 46,7 % случаев ассоциация хронического эндометрита и хронического сальпингоофорита, в целом, согласуется с данными литературы [6, 7]. Кроме того, 40 % обследованных пациенток использовали ВМК в течение не менее 5 лет.

Посевы аспирата из полости матки были выполнены у 14 из 15 пациенток с хроническим эндомет-

ритом. Из группы обследованных рост микроорганизмов имел место в 11 случаях.

Пост Str. Epidermidis отмечен в 3 случаях (21,6 %), Str. Agalactia — в 4 (29 %), Str. Cerae — в 1 (7 %), E. coli — в 3 (21,6 %), E. feacalis — в 1 случае (7 %). Посев на группу анаэробных возбудителей положительных результатов не дал, что, возможно, связано с техническими трудностями на этапе транспортировки материала на исследование.

ВЫВОДЫ

Таким образом, явления хронического эндометрита чаще всего ассоциировались с миомой матки, гиперплазией эндометрия и обнаружением полипа эндометрия. Причем, если в возникновении миомы матки и фиброзно-железистых полипов участие инфекционного патогена не исключается, то столь частое сочетание гиперплазии эндометрия и хронического эндометрита не укладывается в привычные патогенетические схемы. Поэтому становится очевидным, что проблема хронического воспаления эндометрия не столь тривиальна, как полагали до сего времени, и требует дальнейшего более детального изучения.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Попова, Т.В. Клинико-иммунологические аспекты хронического эндометрита /Т.В. Попова: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1990.
2. Марченко, Л.А. Генитальная герпетическая инфекция (клиника, диагностика, лечение) /Л.А. Марченко: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 1997.
3. Вартанян Н.Д., Агабекян Г.Г., Канаян С.А., Канаян А.С. //Архив патол. — 2005. — № 4. — С. 37-40.
4. Chronic endometritis. A comparative clinicopathologic study /Cadena D., Cavanzo F.J., Leone C.L., Taylor H.B. //Obst. Gyn. — 1973.
5. Endometritis: the clinical-pathologic syndrome /Eckert L.O., Hawes S.E., Wolner-Hanssen P.K. et al. //Am. J. Obst. Gyn. — 2002. — V. 186(4). — P. 690-695.
6. Ross, J.D.C. What is endometritis and does it require treatment? /Ross J.D.C. //Sex Transm. Inf. — 2004. — V. 80. — P. 252-253.
7. McCormack, W.M. Pelvic inflammatory disease /McCormack W.M. //N. Engl. J. Med. — 1994. — V. 330. P. 115-119.
8. Heatley, M.K. Association between clinical and pathological features in histologically identified chronic endometritis /Heatley M.K. //J. of Obst. and Gyn. — 2004. — V. 24, N 7. — P. 801-803.
9. Endometrial histopathology in patients with culture-proved upper genital tract infection and laparoscopically diagnosed acute salpingitis /Kiviat N.B., Wolner-Hanssen P., Eschenbach D.A. et al. //Am. J. Surg. Pathol. — 1990. — V. 14(2). — P. 167-175.
10. Кузнецова, А.В. Хронический эндометрит /Кузнецова А.В. //Архив патол. — 2000. — № 3. — С. 48-52.

✱ ✱ ✱