

УДК 618.14-002-07-08 (035.3)

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА

© 2011 г. Ю.А. Петров

Ростовский государственный медицинский университет,
пер. Нахичеванский, 29, г. Ростов н/Д, 344022,
okt@rostgmu.ru

Rostov State Medical University,
Nakhichevanskiy Lane, 29, Rostov-on-Don, 344022,
okt@rostgmu.ru

Выявлено, что определение патологических изменений иммунореактивности организма при каждом макротипе хронического эндометрита, микробиологических особенностей, альфа-2-микроглобулина фертильности в сыворотке крови являются прогностическими показателями структурно-функциональных изменений эндометрия при различных вариантах хронического эндометрита.

Ключевые слова: хронический эндометрит, микробиология, гистероскопия, макротип, иммунореактивность, эмбриотропные антитела.

The definition of pathological changes in human immune response, microbiological features, α -2-microglobulin of fertility in serum are prognostic indicators of structural and functional changes of the endometrium at various variants in chronic endometritis.

Keywords: chronic endometritis, microbiology, hysteroscopy, macrotipe, immunoreactivity, antiembryonic antibodies.

Проблема невынашивания не пользуется должным вниманием государства и медицинской общественности. Однако оптимизация профилактики и лечения женщин с невынашиванием беременности – своеобразный резерв снижения материнской заболеваемости и смертности.

Следуя рекомендации XVII съезда FIGO (Куала-Лумпур, 2006) (после установления диагноза «неразвивающаяся беременность» следует продолжить словами «хронический эндометрит» (ХЭ)), нами предпринята попытка проанализировать частоту встречаемости данной нозологии в когортах, перенесших ранние репродуктивные потери (неразвивающуюся беременность, самопроизвольные выкидыши, неудачи ЭКО, искусственные аборты) в интервале до полугода после внутриматочных манипуляций.

В современных условиях ХЭ характеризуется особенностями: изменением этиологической структуры с увеличением вирусной и условно патогенной флоры. Подобная трансформация обусловлена широким внедрением в медицинскую практику антибактериальной терапии, отсутствием реабилитационных мероприятий непосредственно после внутриматочных вмешательств. Вследствие этого «конкуренцию» продуктивному эндометриту стал составлять хронический аутоиммунный [1].

Цель исследования – улучшить методы профилактики, диагностики и лечения ХЭ у женщин репродуктивного возраста.

Методика исследования

Работа выполнялась в гинекологическом отделении ГБ № 8 г. Ростова-на-Дону и в клинике гинекологии РостГМУ.

Контингент исследования составили две группы: в первую (ретроспективный анализ) вошло 160 женщин с наличием в анамнезе неразвивающейся беременности (НБ), самопроизвольного выкидыша (СВ), искусственного аборта (АА), неудачи ЭКО патоморфологически верифицированным ХЭ; во вторую (проспективный анализ) (390 женщин) – аналогичные когорты пациенток с ранними репродуктивными потерями и различной частотой морфологического подтверждения ХЭ.

Проводилось микробиологическое исследование и ДНК-диагностика возможных возбудителей ХЭ, определение эмбриотропных аутоантител в сыворотке крови (ЭЛИ-П-тест), гистероскопическое и патоморфологическое исследования (аспираты и биоптаты из цервикального канала и слизистой матки).

Результаты и их обсуждение

Согласно современным представлениям, одним из основных факторов, способствующих переносу инфекции в вышележащие отделы половой системы женщины и развитию хронического вялотекущего воспалительного процесса, являются внутриматочные манипуляции. Результаты нашего исследования позволяют разделить подобную точку зрения, так как

внутриматочная контрацепция оказалась привлекательна для четверти женщин, в анамнезе которых фигурировал АА (22,9 %), каждой пятой с СВ и НБ (в среднем, 20,9 %) и только каждой девятой с неудачными попытками ЭКО (10,6 %).

Средняя продолжительность нахождения контрацептива в полости матки оказалась наибольшей у пациенток с СВ (в среднем $4,2 \pm 0,3$), тогда как наименьший временной интервал «ношения» контрацептива в полости матки отличал пациенток с неудачами ЭКО в анамнезе (в среднем $3,1 \pm 0,7$).

К повторному использованию внутриматочного контрацептива чаще прибегала каждая девятая женщина с СВ и НБ в анамнезе (в среднем 11,2 %), однако частота осложнений, сопряженных с использованием данного варианта предохранения от нежелательной беременности, отличала только каждую пятую из указанных когорт (в среднем 18,2 %). Наибольшая частота осложнений, сопутствующих «ношению» внутриматочного контрацептива, отличала четверть пациенток с АА и неудачами ЭКО.

Картина усреднения частоты эпизодов АА на одну женщину показала, что в когорте с СВ по одному вмешательству пришлось на треть женщин (31,7 %), с НБ – четверть (24,4), практически каждую вторую – с искусственным прерыванием в анамнезе (44,4), двух третей (60,6 %) – с неудачными попытками ЭКО в анамнезе.

По количеству выполненных на одну женщину вмешательств лидировали представительницы с несостоятельными попытками ЭКО в анамнезе – 0,6, в когорте с АА этот показатель составил 0,4, превысив таковой в два раза пациенток с НБ (0,2).

На основании гистероскопической оценки состояния эндометрия при ранних репродуктивных потерях установлено, что эндоскопические варианты ХЭ (гипер-, гипопластический и смешанный) в когортах оказались представлены с равной частотой: 34,9, 32,8 и 32,3 %.

Комплексное микробиологическое исследование при эндоскопических макротипах ХЭ (смешанном, гипо- и гиперпластическом) показало, что детекция грамположительной микрофлоры в цервикальном канале – 70,9, 73 и 67,9 %; в меньшем количестве определялась грамотрицательная флора – 26,8, 24,3 и 21,7 % соответственно. Среди патогенных микробных возбудителей преобладал энтерококк – высевался у трети со смешанным вариантом ХЭ (33,3 %), практически в полтора раза чаще при гипопластическом макротипе (44,3 %), в два раза – при гиперпластическом (60,4 %).

Среди прочих представителей факультативной флоры обращает внимание высокая интенсивность колонизации (до 105 КОЕ/мл) кишечной палочкой: в наибольшей степени – при гиперпластическом варианте (52,8 %), у трети (35,2 %) – со смешанным, каждой пятой (20 %) – с гипопластическим макротипом ХЭ. Частота высеваания стрептококка оказалась сопоставимой при всех эндоскопических вариантах (в среднем 16,3 %), энтеробактерий – у каждой девятой со смешанным макротипом (10,2 %), в полтора раза чаще – при остальных макротипах (в среднем 16,2 %). Бактериально-вирусные композиции пациенток с ХЭ, определяющие смешанную инфицированность, детектированы преимущественно при гипопластическом вариан-

те – у двух третей (76,5 %), несколько реже – при гиперпластическом варианте (60,9 %). При смешанном макротипе ХЭ подобные миксты регистрировались только у половины (52,8 %).

Бактериально-микотические ассоциации выступали прерогативой гиперпластического макротипа (55,7 %), тогда как при смешанном интенсивность колонизации микстами оказалась в полтора раза реже (41,7 %), гипопластическом – в три раза (17,4 %).

Инфекционный скрининг методом ПЦР показал превалирование в цервикальном секрете при гипопластическом макротипе ХЭ высокого титра (более 104 КОЕ/мл) представителей условно патогенной флоры у трети (38,3 %) – *M. hominis*, половины (по 41,7 %) – *U. urealyticum* и *G. vaginalis*, четверти (27,8 %) – *C. albicans*. Наименьшая частота обсемененности указанными инфектами отмечена при смешанном варианте ХЭ у четверти, из которых (в среднем 25,4 %) превалировали *U. urealyticum* и *G. vaginalis*. Высокий удельный вес *Ch. trachomatis* – отличительная особенность микробиоты каждой второй пациентки с гиперпластическим макротипом ХЭ (40,6 %), при остальных вариантах – практически в три раза реже (в среднем 15,6 %). Сопоставимой оказалась частота носительства цитомегавирусной инфекции (12,9, 16,5 и 15,1 %) на фоне преобладания вируса простого герпеса при гипо- и гиперпластических вариантах ХЭ (в среднем 57,4 %). Примечательно наличие среди пациенток с ХЭ фигурантов со стерильными бактериальными посевами из цервикального канала и отрицательными результатами ПЦР – четверти с гипопластическим вариантом (23,5 %), что в полтора раза чаще, чем при смешанном (16,7 %), и в два раза – при гиперпластическом макротипах (11,3 %).

Данные микробиологического исследования демонстрируют, что микробиоценоз влагалища у большинства больных с ХЭ не соответствует нормальному. Повышенная генерация строгих анаэробов, наблюдаемая при бактериальном вагинозе, является резервуаром, из которого при определенных условиях может происходить дальнейшее распространение микроорганизмов, их усиленное размножение и как следствие – инфекционно-воспалительное заболевание. Аналогичной точки зрения придерживается и ряд других авторов [2, 3].

Выполнен сравнительный анализ эпизодов инфицирования эндометрия при различных вариантах ХЭ. Наиболее высокая частота микробной персистенции имела место в отношении бактериально-вирусных ассоциаций: для подавляющего большинства женщин с гипопластическим макротипом ХЭ (60,9 %), половины (52,8 %) – с гиперпластическим вариантом, каждой шестой (18,5 %) – со смешанным.

Преобладание бактериально-микотических ассоциаций констатируется при гиперпластическом макротипе – у трети (33 %) женщин, тогда как при гипопластическом инфекты регистрировались в наименьшей степени (6,9 %).

Контаминация эндометрия энтерококком оказалась наиболее значительной при гиперпластическом варианте (25,2 %), тогда как при остальных определена в 10,3 % в среднем. В отношении энтеробактерий подобной зависимости не установлено: частота оказа-

лась сопоставимой при всех макротипах ХЭ (3,7, 4,3 и 5,7 % соответственно).

Инфицирование эндометрия кишечной палочкой в когорте женщин с гиперпластическим вариантом ХЭ практически в два раза превышало частоту при остальных макротипах (в среднем 8,9 %).

Анализ сопоставимости инфектов показал, что наиболее высокий уровень конкордантности между цервикальными и маточными культурами в отношении бактериально-вирусных ассоциаций оказался типичен для когорты с гиперпластическим макротипом (67,9 и 52,8 % соответственно). При смешанном варианте подобная взаимосвязь прослеживалась значительно реже (52,8 и 18,5 %), чем при гипопластическом (76,5 и 49,5 % соответственно).

Высокий уровень конкордантности в отношении бактериально-микотических ассоциаций преобладал при гиперпластическом макротипе (55,7 и 33 % соответственно). Наибольший разрыв в частоте высеваания инфектов в цервикальном канале и в полости матки оказался свойственен смешанному макротипу (41,7 и 10,2 %), тогда как при гипопластическом – в полтора раза реже (17,4 и 6,9 %).

Частота совпадения высеваания энтерококка в цервикальном канале и в эндометрии оказалась наибольшей при гипопластическом макротипе (44,3 и 33,9 % соответственно). Уровень конкордантности эндометриальных и цервикальных культур энтерококка при смешанном варианте ХЭ (33,3 и 10,2 % соответственно) превосходил таковой при гиперпластическом (60,4 и 10,4 %).

Наиболее высокая конкордантность в отношении кишечной палочки определена при гипопластическом макротипе (20 и 11,3 % соответственно), при гиперпластическом (52,8 и 19,8 %) показатель превосходил таковой при смешанном варианте ХЭ (35,2 и 8,3 % соответственно).

Уровень эндометриальных культур эпидермального стафилококка в сопоставлении с цервикальными при различных макротипах ХЭ оказался наиболее высоким в сопоставлении со стрептококком.

В отношении грамположительной флоры наиболее высокая конкордантность выявлена у женщин с гипопластическим макротипом: при 73 % инфектов в цервикальном канале из полости матки высевалось практически в полтора раза меньше (46 %). Аналогичная тенденция прослеживается в отношении грамотрицательной флоры.

Сопоставление конкордантности между цервикальными и маточными культурами указывает на более низкий уровень в отношении *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum* при гипопластическом макротипе ХЭ. Приоритет в данной когорте принадлежит *Gardnerella vaginalis*: 41,7 и 27,8 % соответственно.

При гиперпластическом макротипе ХЭ наиболее высокий уровень конкордантности установлен для *Chlamidia trachomatis*: 40,6 и 16,9 % для маточных и эндометриальных образцов.

Частота выделения *Candida albicans* в цервикальном канале и слизистой матки оказалась одинаково высокой для гиперпластического (17,9 и 11,3 %) и смешанного (12 и 8,3 % соответственно) макротипов.

Сравнительный анализ частоты эпизодов отсутствия роста цервикальной и эндометриальной флоры констатировал, что в наибольшей степени при смешанном (16,7 и 12,9 %) и гиперпластическом вариантах ХЭ (11,3 и 9,4 % соответственно). В отношении ситуации при гипопластическом макротипе разрыв оказался более значителен: 23,5 и 9,6 %.

Игнорирование фактора инфицированности нижних отделов генитального тракта, в большинстве случаев, как показывают наши результаты, сопряженное с бессимптомной персистенцией в эндометрии, определенно влечет невынашивание беременности, что особенно значимо с позиций неудовлетворительных результатов при наличии в анамнезе НБ, неудачных попыток ЭКО, привычных выкидышей. Колонизацию эндометрия инфектами в данном случае следует трактовать как иммунную несостоятельность к элиминации микробных возбудителей, «возмущение» которой реализуется в виде активации ограничительных действий за счет Т-лимфоцитов (Т-хелперов, естественных киллеров) и макрофагов. Таким образом, роль иммунного ответа при ХЭ является одним из основополагающих для формирования патогенетического варианта воспаления слизистой оболочки матки.

Высокая частота стерильных посевов эндометрия требует признать существование аутоиммунного эндометрита, при котором роль микробного начала вторична вследствие его элиминации.

Полученные результаты отражают высокий уровень инфицирования эндометрия в когортах с различными макротипами ХЭ, что противоречит исследованию ряда авторов, отмечающих низкую конкордантность цервикальных и маточных культур [4], требуя оценивать сопоставимость инфектов в зависимости от эндоскопического варианта ХЭ.

Сравнительный анализ результатов микробиологического исследования эндометрия с вариантами иммунореактивности, тестируемой на основании ЭЛИ-П-теста, показал, что при сниженной продукции эмбриотропных аутоантител условно патогенная флора наиболее часто высевалась при смешанном варианте ХЭ (85,7 %). При гиперпластическом макротипе и подобном «настрое» иммунной системы вероятность реализации патогенных свойств сапрофитной флоры возрастала до 56,9 %. При гипопластическом макротипе представители условно патогенной флоры преобладали преимущественно в когорте гиперреактивных (84,8 %).

Инфицирование эндометрия специфическим возбудителем оказалось прерогативой гиперпластического варианта: при «бедном» иммунном ответе – у 84,5 % женщин, при избыточной продукции эмбриотропных аутоантител – практически в два раза реже (39,1 %). При смешанном макротипе специфическая эндометриальная инфекция определена у трети (34,3 %) гипореактивных пациенток, у каждой пятой (21,7 %) с гиперреактивным иммунным ответом.

В наименьшей степени частота инфицированного специфическим возбудителем эндометрия определена при гиперреактивности (9,1 %), в 7,1 % – при гипореактивности.

Бактериально-вирусные ассоциации преобладали в когорте гиперреактивных (87,8 %) и у половины

(50 %) с пониженной продукцией эмбриотропных аутоантител при гипопластическом варианте ХЭ.

При смешанном макротипе ХЭ наибольшая частота высевания бактериально-вирусных ассоциаций отличалась практически половиной женщин с гиперреактивностью (43,5 %), каждую пятую (22,8 %) – с «бедным» иммунным ответом. Когорте представительниц с гиперпластическим макротипом ХЭ оказалась присуща доминанта сниженной продукции эмбриотропных аутоантител (62 %), тогда как остальные варианты реагирования иммунной системы при инфицировании эндометрия бактериально-вирусными ассоциациями регистрировались в полтора раза реже (41,5 % в среднем).

Бактериально-микотические ассоциации преобладали при гипореактивности: у половины (51,7 %) с гиперпластическим макротипом ХЭ, каждой седьмой (14,3 %) – с гипопластическим, практически четверти (22,8 %) – со смешанным.

Совокупность этих наблюдений подтверждает предположение о том, что персистирующая бактериальная и смешанная инфекции и наличие хронического воспалительного процесса в эндометрии приводят или сопровождаются как общей иммуносупрессией, так и снижением сывороточного содержания (иммунореактивности) специфических эмбриотропных антител.

Примечательно отсутствие эндометриальной инфекции преимущественно при «бедном» иммунном ответе: у 14,3 % женщин с гипопластическим и смешанным макротипом ХЭ, 12,1 % – с гиперпластическим.

При избыточной продукции эмбриотропных аутоантител образцы стерильного эндометрия отличали

8,7 % женщин с гиперпластическим и смешанным вариантами ХЭ и 7,5 % – с гипопластическим.

Подобные результаты согласуются с указанной нами необходимостью выделения аутоиммунного патогенетического варианта ХЭ.

Из вышеизложенного можно заключить, что вероятно, персистирующая условно патогенная флора приводит к прогрессивно усугубляющимся изменениям общего иммунного статуса, а нарушенная иммунорезистентность создает благоприятные условия не только для дальнейшего роста инфектов, вызвавших патологический процесс, но и вовлечения в него новых видов микроорганизмов (формирование порочного круга). В связи с этим ХЭ часто характеризуется полимикробностью. При этом происходит утрата клинической специфичности инфекционного процесса, что затрудняет и диагностику, и выбор адекватной антибиотикотерапии.

Литература

1. Ранние сроки беременности : 2-е изд., испр. и доп. / под ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадова. М., 2009. 480 с.
2. Characteristics of microecological disturbances during endometritis / E.V. Glukhova [et al.] // Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol. 2009. Vol. 4. P. 93–96.
3. Endometrial pathomorphology in bacterial vaginosis associated with chronic endometritis / V.L. Kovalenko [et al.] // Arkh. Patol. 2008. Vol. 70. № 2. P. 6 – 8.
4. Poor reliability of vaginal and endocervical cultures for evaluating microbiology of endometrial cavity in women with chronic endometritis / E. Cicinelli [et al.] // Gynecol. Obstet. Invest. 2009. Vol. 68. № 2. P. 108 – 115.