

УДК 618.14-002.2-08-039: 618.177:618.39

ПОДГОТОВКА К ПРОГРАММАМ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЭНДОМЕТРИТЕ

Оздоева И.М.-Б., Петров Ю.А., Султыгова Л.А.

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, e-mail: fortis.petrov@gmail.com

Представлены современные данные о неудачах вспомогательных репродуктивных технологий при хроническом эндометрите и тактике его лечения. Но частота наступления беременности после проведения экстракорпорального оплодотворения доходит лишь до 35–40%, а частота родов – до 20%. С этим связано изучение и выяснение всех факторов, которые влияют на успех и неудачи проведения ЭКО и ИКСИ. Одной из самых часто встречающихся патологий у женщин, которые планируют проведение ЭКО/ИКСИ, и основным этиологическим фактором, приводящим к неудачному исходу вспомогательных репродуктивных технологий, считается хронический эндометрит. Частота встречаемости его достигает 40–85%. Установлено, что для достижения успешной имплантации и возникновения беременности эндометрий должен иметь определенные характеристики. В число их входит способность эндометрия к имплантации – если говорить другими словами, то это восприимчивость его к эмбриону, или рецептивность. Подмечено, что эндометрий является главным элементом в осуществлении процессов прикрепления, сложной интеграции и взаимного обмена сигналами между плодным яйцом и клетками эндометрия. Отмечено, что комплексное лечение, включающее несколько этапов, повышает вероятность удачной попытки ЭКО.

Ключевые слова: хронический эндометрит, бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, невынашивание беременности, заболевания органов малого таза

PREPARATION FOR ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY PROGRAMS IN CHRONIC ENDOMETRITIS

Ozdоеva I.M.-B., Petrov Yu.A., Sultygova L.A.

Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, e-mail: fortis.petrov@gmail.com

Modern data on failures of assisted reproductive technologies in chronic endometritis and its treatment tactics are presented. But the frequency of pregnancy after in vitro fertilization reaches only 35–40%, and the birth rate is 20%. This involves studying and finding out all the factors that affect the success and failure of IVF and ICSI. One of the most common pathologies in women who are planning IVF/ICSI and the main etiological factor that leads to an unsuccessful outcome of assisted reproductive technologies is considered to be chronic endometritis. The frequency of its occurrence reaches 40–85%. It is established that in order to achieve successful implantation and pregnancy, the endometrium must have certain characteristics. These include the ability of the endometrium to implant – in other words, its receptivity to the embryo or receptivity. It is noted that the endometrium is the main element in the implementation of attachment processes, complex integration and mutual exchange of signals between the fetal egg and endometrial cells. It is noted that complex treatment, including several stages, increases the probability of a successful IVF attempt.

Keywords: chronic endometritis, infertility, assisted reproductive technologies, miscarriage, pelvic diseases

Проблема бесплодия во всем мире остается очень актуальной проблемой и в последнее время наблюдается ее еще большее обострение [1–3]. Доля бесплодных браков в России приравнивается к 19–20% [4]. Данный показатель выше 15%, что считается глобальной проблемой для здравоохранения и в целом государства. Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) (экстракорпоральное оплодотворение, интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида) являются одной из возможностей решения данной проблемы. ЭКО – настоящая сенсация XX в. Многие ученые рассматривают ЭКО как отличную возможность для исследования и изучения оплодотворения с помощью современных методов.

Когда традиционные методы лечения бесплодия оказываются неэффективными,

ВРТ выступают как возможность или шанс избавиться от этой проблемы [5, 6].

На благоприятный исход после экстракорпорального оплодотворения влияет множество факторов, в числе которых нормальное состояние матки – без всяких патологий, качество и техника переноса эмбрионов, возраст и состояние здоровья женщины, состояние эндометрия, проток стимуляции.

Одним из наиболее часто встречающихся патологических процессов у женщин, которые планируют проведение ЭКО/ИКСИ, и основным этиологическим фактором, приводящим к неудачному исходу вспомогательных репродуктивных технологий, считается хронический эндометрит. Частота встречаемости его достигает 40–85%, что связано с проведением различных вмешательств в полость матки, абортми. Они

в свою очередь являются факторами риска возникновения хронического эндометрита.

Данных литературы, которые свидетельствовали бы о воздействии хронического эндометрита на эффективность ВРТ, мало и они противоречивы [6, 7].

Цель работы: проанализировать литературу, которая посвящена изучению воздействия хронического эндометрита на исход ЭКО и его лечению.

Хронический эндометрит – воспалительный процесс, который характеризуется нарушениями функции и структуры эндометрия, причиной которых выступает инфекционный агент [8]. Считается, что хронический эндометрит становится этиологическим фактором бесплодия примерно в 20–40% случаев, неясного генеза – 30%, повторного невынашивания – 10%, повторной неудачи ЭКО – 25%, снижения частоты прикрепления плодного яйца – 12% [9].

Восходящий путь инфицирования из цервикального канала считается главным звеном патогенеза хронического эндометрита. Поверхность эндометрия, подвергшаяся повреждению, является подходящей и благоприятной средой для размножения и жизнедеятельности различных микроорганизмов (сгустки крови, некроз тканей, нити фибрина). Все это способствует склеиванию большого количества микроорганизмов и их внедрению в ткань матки. Затем происходит активация лимфоидной ткани, которая пытается локализовать и минимизировать воспалительный процесс. Преобладающее число условно-патогенных микроорганизмов, обладающих низкоиммунногенными свойствами, определяет эволюционно детерминированное свойство избегать контроля со стороны системы иммунитета, а слишком высокая степень распространения облигатной микрофлоры приводит к осуществлению патогенности микроорганизмов [10, 11].

Воспалительный очаг в эндометрии влечет за собой лейкоцитарную инфильтрацию, фиброз и склероз соединительной ткани, вследствие чего возникает расстройство сосудистой микроциркуляции с отеком, уплотнением стромы и ишемией ткани. Все эти процессы в дальнейшем ведут к нарушениям менструального цикла, препятствуют прикреплению плодного яйца. Таким образом, возникают такие проблемы, как бесплодие, неудачные попытки ЭКО, осложнения беременности и родов, невынашивание беременности [12].

Большинство ученых отметили частоту сочетания хронического эндометрита с другими инфекционными хроническими заболеваниями, например пиелонефри-

том хроническим гастритом, тонзиллитом. Длительное нахождение в организме разных групп патологических микроорганизмов нарушает процессы резистентности, способствует сенсibilизации организма, приводит к возникновению аутоиммунных процессов, что еще больше утяжеляет состояние женщины [10].

Факторов риска возникновения хронического эндометрита огромное количество. Из числа значительных особое место занимают разнообразные манипуляции в маточной полости. Прерывание беременности искусственным путем, гидросонография, диагностические выскабливания стенки маточной полости, биопсия эндометрия, гистероскопия, гистеросальпингография, внутриматочная инсеминация, экстракорпоральное оплодотворение – в 95% случаев могут стать причиной появления хронического эндометрита [11].

Хронический эндометрит часто может протекать без особых клинических проявлений или может протекать с комплексом неспецифических признаков – тазовая боль, дисфункциональные маточные кровотечения, бели. В 65% случаев – с болями в гипогастрии. Признаки воспаления – в ОАК (лейкоцитоз, повышение СРБ), повышение температуры тела – у пациенток с ХЭ не наблюдаются [12].

Тщательно собранный анамнез, клиника заболевания (при наличии), сбор анамнестических сведений, микроскопическое исследование мазков из влагалища, цервикса мочеиспускательного канала, посев на УПФ, ПЦР-диагностика, бактериологическое исследование отделяемого из цервикального канала и слизистой матки, трансвагинальное УЗИ органов малого таза, пайпель-биопсия эндометрия и офисная гистероскопия, а также гистологическое исследование биоптата эндометрия помогают в проведении диагностики хронического эндометрита. Все перечисленные выше диагностические мероприятия имеют огромное значение при постановке диагноза ХЭ, но единого мнения об эффективности ультразвукового исследования при диагностике хронического эндометрита нет [13].

До сих пор нет единого мнения по поводу самого благоприятного времени забора материала на биопсию и толщине части эндометрия, который нужен для обнаружения хронического эндометрита. Есть сведения, что хронический эндометрит лучше всего выявляется в фазу пролиферации и поэтому проводить забор материала следует на 5–8 день менструального цикла [14].

В настоящее время имеется много гистероскопических проявлений данной па-

тологии. Это симптом клубники (очаги гиперемии с белой точкой в центре по всему эндометрию или локализованные), белые, легко кровоточащие бляшки, а также вид кольца – одного или нескольких [15].

Для достижения успешной имплантации и возникновения беременности эндометрий должен иметь определенные характеристики. В первую очередь это способность эндометрия к имплантации – если говорить другими словами, то это восприимчивость его к эмбриону, или рецептивность [16].

Если у пациентки хронический эндометрит, то при проведении ЭКО у нее в большинстве случаев наблюдают расстройство рецептивности во время открытого окна имплантации. В норме открытие его происходит в 6–8 день овуляции или пункции фолликулов. Нарушение рецептивности в этот период представляет собой чрезвычайно неблагоприятный фактор для того, чтобы беременность наступила. Это именно тот период, когда повышается рецептивность и эмбрион может прикрепиться к маточной стенке [17].

Эндометрий является главным элементом в реализации механизмов адгезии, сложной интеграции и взаимного обмена импульсами между эмбрионом и эндометрием, когда последний по каким-то причинам, а именно из-за существенного его повреждения, теряет свои имплантационные свойства, происходит расстройство механизмов прикрепления, возникновение патологических типов имплантации [18].

До сих пор идет поиск маркеров рецептивности эндометрия. Из числа уже известных особого внимания заслуживают адгезивные молекулы, многообразные ростовые факторы (гранулоцитарный макрофагальный, сосудистый эпителиальный ростовой фактор), ряд цитокинов (лейкемия ингибирующий фактор, интерлейкины – 1,6), а также пиноподии эндометрия [19].

Под термином рецептивность понимают совокупность структурных, а также функциональных параметров эндометрия, которые определяют имплантационную способность эндометрия. Причин расстройства рецептивности огромное количество, но наиболее значимыми являются следующие: воспалительный процесс в эндометрии, включая возникновение лимфоцитарных плазмочитов; увеличение количества макрофагов и больших зернистых лимфоцитарных клеток; расстройство соотношения провоспалительных и регуляторных цитокинов с преобладанием количества хелперов первого типа (ФНО, трансформирующий ростовой фактор бета); активация пролиферации и гибели клеток эндометрия,

расстройство тканевой и сосудистой архитектоники, а также воспалительные процессы, происходящие в эндометрии.

Оценку нарушениям, происходящим в эндометрии, а также оценку благоприятного исхода беременности можно давать по степени воспалительного очага в эндометрии, включая наличие лимфоцитарных плазмочитов. Что касается других вышеперечисленных факторов, то они дают оценку запущенности процесса воспаления в эндометрии, масштаба вовлеченности в воспалительный процесс разнообразных элементов. По ним можно судить и о возможной обратимости данных механизмов [12, 20].

На практике в научных исследованиях доказано, что хронический эндометрит влияет на исход ЭКО, соответственно, он требует лечения. После постановки диагноза хронический эндометрит, перед проведением ЭКО проводится комплексное лечение, состоящее из нескольких этапов. Лечение данной патологии чаще всего длится 2–3 месяца. Проведение ЭКО возможно только после подтверждения факта выздоровления [21].

Что касается лечения рассматриваемого патологического процесса, то оно является довольно непростой и крайне важной задачей. В частности, для пациенток у которых в анамнезе имеются репродуктивные потери в прошлом.

В лечении хронического эндометрита до сих пор нет единого мнения. Как полагают большинство ученых, в 80–90% случаев инфекционный агент не является основным фактором возникновения хронического эндометрита. Исходя из этого мнения, они считают, что антибактериальная терапия необязательна, если не имеется признаков усугубления процесса воспаления [14, 22].

На этапе прегравидарной подготовки многие ученые приветствуют проведение эмпирической АБ-терапии в лечении ХЭ. Однако только этиологического лечения недостаточно, и поэтому для успешной терапии больных с хроническим эндометритом необходимо применение его в комплексе с патогенетическим.

В лечении хронического эндометрита известны следующие методы терапии: антибактериальная химиотерапия для уничтожения инфекционного агента, вазотропные лекарственные препараты, проведение коррекции иммунитета, десенсибилизирующая терапия, физиотерапия.

В случае атрофических процессов в эндометрии подключается комплекс препаратов для активации процессов метаболизма (антиоксидантная терапия, гепатопротекто-

ры, системная энзимотерапия, витаминные препараты), а восстановить рецептивность и трофику эндометрия поможет физиотерапия, что также улучшает кровообращение малого таза, разрушает наложения фибрина, усиливает иммунную защиту.

Наиболее часто применяемыми методами являются терапия электрическими импульсами, интерферентные токи, терапия электромагнитными полями, токи надтоновой частоты, ультразвуковое воздействие (антисептический эффект), лечение лазерным лучом, иглорефлексотерапия, магнитотерапия, пелоидотерапия. Однако стоит учитывать, что при хроническом эндометрите с гиперплазией эндометрия физиотерапия не показана. В данной ситуации лучше назначить антиоксиданты и препараты, подавляющие процессы гиперплазии [23].

Гестагенные препараты назначают при недостаточности лютеиновой фазы при гипертрофическом варианте хронического эндометрита во вторую фазу, учитывая гормональный статус женщины [24].

Уничтожение повреждающего агента, снижение активности вируса (при вирусной инвазии), купирование клинических проявлений и сведение к минимуму риска отдаленных последствий – это первый этап лечения, для которого используются этиотропные лекарственные средства с учетом вирусной чувствительности.

В лечении хронического эндометрита применяются антибиотики, обладающие широким спектром воздействия и большой проникающей в клетку способностью. К таковым относятся макролиды (азитромицин, кларитромицин) в комплексе с цефалоспоридами третьего поколения, защищенные пенициллины. Наиболее эффективным считается начало лечения с первого дня менструации. По длительности лечение может варьироваться и составлять неделю, а может составлять 10–12 дней [6, 25].

Противогрибковые лекарственные препараты также используются для предотвращения грибковой инфекции. Среди них выделяют полиены, аллиламины, азолы местного действия, производные триазола и др. Препараты флуконазола являются наиболее часто применяемыми из всего спектра антимикотических лекарственных препаратов. Антипротозойные препараты тоже могут применяться в лечении ХЭ [26].

Если имеются клинические признаки вирусной инвазии, после антибиотикотерапии применяют противовирусные и иммуномодулирующие лекарственные средства на протяжении 3–4 месяцев. Из большого количества противовирусных и иммуномо-

дулирующих препаратов ацикловир является препаратом, который применяется чаще остальных. Не нужно забывать и про его производные, такие как пенцикловир, валацикловир. Эффективность и необходимость применения данных лекарственных препаратов в лечении больных, которые имеют хронические процессы инфекционного генеза, доказана. Доказано и то, что эффективность АБ-терапии, противовирусных препаратов и антимикотиков значительно ниже у людей с иммунодефицитными состояниями [18, 27].

Стоит обратить внимание и на необходимость проведения корректировки иммунных расстройств в процессе терапии [28].

Второй этап терапии включает в себя возобновление морфологического и функционального резерва тканей и устранение нарушений вторичного характера: расстройства обмена веществ, коррекция последствий ишемии и рецепторного аппарата эндометрия. Реабилитация должна быть довольно продолжительной и проходить под постоянным контролем [29].

Цель лечения хронического эндометрита заключается в обеспечении условий для наступления беременности и сведении к минимуму или полном устранении всевозможных осложнений и последствий [13, 24].

Признаками успешной терапии хронического эндометрита являются: исчезновение клинических проявлений болезни, отсутствие воспалительных признаков, уничтожение вредоносных микроорганизмов из эндометрия, восстановление кровотока в яичниковых и маточных артериях, восстановление нормальной менструальной функции [25].

Нужно отметить, что вероятность удачной попытки ЭКО после проведенного своевременного комплексного и успешного лечения возрастает. При нормализации состояния эндометрия после выздоровления вероятность забеременеть приравнивается к 70%, частота благополучных родов к 61%, а вероятность выкидышей – к 4%. Напротив, при продолжающихся признаках хронического эндометрита и отсутствии выздоровления вероятность беременности равна всего 40%, процент живорождения составляет 13%, а частота выкидышей 20% [30].

Таким образом, можно сделать вывод, что своевременное комплексное лечение хронического эндометрита в несколько этапов у женщин, страдающих данным патологическим процессом, является важнейшей задачей для успешного и благоприятного результата вспомогательных репродуктивных технологий.

Список литературы

1. Петров Ю.А. Здоровье семьи – здоровье нации. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицинская книга, 2020. 320 с.

2. Петров Ю.А., Ковалева Э.А. Допустимая продолжительность применения полиэтиленовых внутриматочных контрацептивов // Акушерство и гинекология. 1986. Т. 62. № 7. С. 40–41.

3. Петров Ю.А. Воздействие продолжительной внутриматочной контрацепции на эндометрий // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 5. [Электронный ресурс]. URL: <http://science-education.ru/tu/article/view?id=25101> (дата обращения: 01.07.2020).

4. Унанян А.Л., Колосович Ю.М. Хронический эндометрит: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение. Роль антифиброзирующей терапии // Лечащий врач. 2013. № 11. С. 1–8.

5. Горбачева Т.И., Маркова Е.А., Кузнецова Т.А., Восстриков В.В. Клинические предикторы родов в программах вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с хроническим эндометритом // Мать и дитя в Кузбассе. 2013. № 4 (55). С. 24–30.

6. Кулавский В.А., Мехдиева Ю.Д., Фролов А.Л. Современный взгляд на лечение хронического эндометрита // Медицинский вестник Башкортостана. 2015. № 4. С. 96–102.

7. Спирина Ю.А., Евтушенко И.Д. Подготовка пациенток, страдающих хроническим эндометритом, к программам вспомогательных репродуктивных технологий // Сибирский медицинский журнал. 2008. № 1 (5). С. 84–85.

8. Петров Ю.А. Микробиологические детерминанты хронического эндометрита // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. 2011. № 6 (166). С. 110–113.

9. Радзинский В.Е., Петров Ю.А., Полина М.Л. Хронический эндометрит: современные аспекты // Кубанский научный медицинский вестник. 2017. Т. 24. № 5. С. 69–74.

10. Radzinskiy V.E., Kostin I.N., Polina M.L., Petrov Yu.A., Gasanova V.M. Diagnostic significance of chronic endometritis macrotypes differentiation among women with reproductive losses. *Gynecological Endocrinology*. 2017. Т. 33. № S1. С. 36–40.

11. Петров Ю.А. Хронический эндометрит. М.: Медицинская книга, 2018. 320 с.

12. Усольцева Е.О. Прогнозирование эффективности ЭКО у женщин с повторными неудачами имплантации на основании иммуногистохимических параметров эндометрия // Журнал акушерства и женских болезней. 2017. № 16. С. 153–156.

13. Петров Ю.А. Гистероскопическая характеристика эндометрия женщин с ранними репродуктивными потерями // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2011. № S5. С. 243–247.

14. Коваленко Я.А., Крутова В.А., Наумова Н.В., Чуприненко Л.М. Эффективность программы экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона у женщин с хроническим эндометритом // Кубанский научный медицинский вестник. 2017. Т. 24. № 6. С. 59–64. DOI: 10.25207/1608-6228-2017-24-6-59-64.

15. Варганян Э.В., Девятова Е.А., Цагурова К.А., Аглямова Д.Р. Роль системной терапии при бесплодии и неудачах реализации репродуктивной функции // Акушерство, гинекология и репродукция. 2018. Т. 12. № 1. С. 5–16.

16. Кривонос М.И., Зайнулина М.С., Чепанов С.В., Селютин А.В., Сельков С.А. Клинико-иммунологические

аспекты ведения женщин с неудачами ВРТ // Журнал акушерства и женских болезней. 2014. Т. 15. № 5. С. 89–96.

17. Чертовских М.Н., Кулинин С.И. Оптимизация прегравидарной подготовки больных с неудачными программами ВРТ при бесплодии // *Acta Biomedica Scientifica*. 2013. № 2 (90). С. 83–88.

18. Крутова В.А., Чулкова А.М., Ванян Д.Л., Чуприненко Л.М., Каспарян Р.А. Неоадьювантная диагностика и лечение хронического эндометрита // Кубанский научный медицинский вестник. 2018. Т. 25. № 1. С. 21–28.

19. Рудакова Е.Б., Полторака Е.В., Лузин А.А., Пилипенко М.А., Лобода О.А., Бурова О.М. Возможности повышения результативности вспомогательных репродуктивных технологий // Вестник Новосибирского государственного университета. 2009. Т. 7. № 2. С. 20–25.

20. Давыдова А.А., Сулима А.Н., Вороная В.В., Рыбалка А.Н. Иммуногистохимические маркеры в современной диагностике хронического эндометрита у женщин с многократными неудачами имплантации // Крымский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2017. Т. 7. № 3. С. 86–90.

21. Улышина О.А. Хронический эндометрит: место в структуре внутриматочной патологии с первичным и вторичным бесплодием // Наука, образование, общество: Тенденции и перспективы развития. Сборник статей. 2017. С. 86–90.

22. Чертовских М.Н., Кулинич С.И. Оптимизация прегравидарной подготовки больных с неудачными программами ВРТ при бесплодии // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2013. Т. 2–2. С. 83–86.

23. Замаховская Л.Ю., Рудакова Ю.Б., Трубникова О.Б. Факторы риска и профилактика ранних потерь беременности после экстракорпорального оплодотворения // Медицинский совет. 2016. № 12. С. 88–94.

24. Целкович Л.С., Кравцова О.А., Верховникова Т.С. Экстракорпоральное оплодотворение: морфологические критерии готовности эндометрия к имплантации // Аспирантский вестник Поволжья. 2017. № 1. С. 43–47.

25. Лызикова Ю.А. Хронический эндометрит как причина нарушений репродуктивной функции у женщин // Проблемы здоровья и экологии. 2015. № 3 (45). С. 9–16.

26. Авраменко Н.В., Гридина И.Б., Ломейко Е.А. Хронический эндометрит как фактор нарушения репродуктивного здоровья женщин // Запорожский медицинский журнал. 2015. № 6 (93). С. 93–97.

27. Лысенко О.В., Рождественская Т.А. Проблема «тонкого» эндометрия в репродуктивной медицине: опыт применения рекомбинантного интерлейкина-2 человека для подготовки пациенток к программам вспомогательных репродуктивных технологий // Журнал акушерства и женских болезней. 2017. Т. 66. № 4. С. 46–50.

28. Билан В.Е., Овчинникова В.В., Тихомирова Е.В., Лапина А.В., Панина Е.М. Новые возможности терапии хронического эндометрита // Медицинский алфавит. 2017. Т. 3. № 23. С. 37–41.

29. Сыромятникова С.А., Базина М.И., Егорова А.Т. Гистероскопия в программах вспомогательных репродуктивных технологий // Сибирское медицинское обозрение. 2013. № 1. С. 14–17.

30. Кургускина Е.А., Гурьева В.А., Александров М.Т. Медицинская технология подготовки пациенток, страдающих хроническим эндометритом к программам ВРТ // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». 2017. Т. 19. № 3. С. 16–20.