

Хронический эндометрит. От общего к частному

Хронический эндометрит. Эндометриальный фактор — ключевой фактор репродуктивного здоровья. От общего к частному

Филяева Ю. А.

Хронический эндометрит — актуальность проблемы

- * Бесплодие.
- * Привычное невынашивание беременности (ПНБ).
- * Воспалительные заболевания малого таза (ВЗОМТ).
- * Рецидивирующие, трудно поддающиеся лечению кольпиты, вульвиты, цервициты — воспалительные заболевания наружных половых органов (НПО).
- * Хроническая тазовая боль (ХТБ).
- * Аномальные маточные кровотечения (АМК).

Что нас «держит в рамках»

- * Пациент: фактор времени, финансовая составляющая, инвазивность, тревожность.
- * Врач: нормативные документы, мировая доказательная медицина, реальная клиническая практика.

Нормативная база.

По теме тонкого эндометрия (ТЭ) / ХЭ нет основного гайдлайна или клинических рекомендаций (КР) ни в одной стране мира. Существует лишь канадский гайдлайн по ТЭ.

На что опирается врач-акушер-гинеколог?

- * Приказ МЗ РФ от 20.10.2020 №1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (зарег. в МинЮст России 12.11.2020 N 60869).
- * Женское бесплодие (современные подходы к диагностике и лечению). КР (протокол лечения).
- * Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) и искусственная инсеминация. КР (протокол лечения).
- * МКБ-10.
- * ESHRE 2017 «Привычное невынашивание беременности».
- * Прегравидарная подготовка. Клинический протокол Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС). Версия 2.0, 2020 г.
- * Монографии, статьи отечественных и зарубежных авторов.

ХЭ и бесплодие

5 основных причин бесплодия

- * Трубно-перитониальное.

- * Эндокринное.
- * Маточный фактор (анатомически эндометриальный фактор можно отнести к маточному).
- * Мужской фактор.
- * Эндометриоз.

В силу отсутствия должного внимания к ХЭ как одной из причин бесплодия, долго существовала отдельная группа пациенток с **«бесплодием неясного генеза»**. Впоследствии данная группа изучалась, и было выделено еще **несколько отдельных факторов или причин бесплодия**.

- * Шеечный.
- * Иммунологический.
- * Генетический.
- * Эндометриальный.
- * Тромбофилии.

Причины маточного бесплодия

- * Пороки развития.
- * Миома матки.
- * Аденомиоз.
- * Гиперплазия эндометрия (ГПЭ) и полип эндометрия (ПЭ).
- * Синехии.
- * ХЭ.

Связь между любыми факторами бесплодия с эндометриальным фактором

Любой фактор бесплодия, включая мужской, можно отнести к эндометриальному.

Связь между эндокринным и эндометриальным факторами

- * При СПКЯ (эндокринное бесплодие) без контроля МЦ (без прикрытия второй фазы МЦ) пациентка входит в группу риска по ГПЭ. В свою очередь, ГПЭ является эндометриальным или маточным фактором.
- * Гипогонадотропная аменорея и гипоэстрогения (эндокринный фактор) являются причиной ТЭ — эндометриальный или маточный фактор.
- * И т. д.

Связь между эндометриозом (аденомиозом) и эндометриальным факторами

При аденомиозе структура и гистология эндометрия могут быть сохранены. Однако, отмечаются иммуногистохимические (ИГХ) изменения (наличие и резистентность рецепторов к прогестерону, аутоиммунный эндометрит или АЭ) указывают на наличие эндометриального фактора.

Связь между тубо-перитонеальным и эндометриальным факторами

Причинами трубно-перитонеального фактора могут быть перенесенные ИППП с восходящей инфекцией: хламидиоз, гонорея, дисбиоз НПО с условно-патогенной микрофлорой (УПМ) и др. Таким образом, восходящие инфекции также могут быть причиной развития эндометрита и формирования биопленок в полости матки (ПМ) — эндометриальный (маточный) фактор.

Таким образом, эндометриальный фактор тесно связан со всеми другими факторами и не может рассматриваться изолированно.

Привычное невынашивание беременности

НБ — все потери беременности с момента зачатия до 24 недель.

Не относятся к ПНБ:

- * Спорадическое НБ. В 80% спорадические выкидыши происходят из-за генетического фактора.
- * Неудачи ЭКО / имплантации.
- * Биохимическая беременность.
- * Внематочная беременность (ВМБ).

Причиной всех этих явлений также может быть эндометриальный фактор.

ПНБ (2 и более НБ — 1-2%)

Первичное: без предшествующей продолжающейся беременности (жизнеспособная беременность) после 24 недель.

Вторичное

- * После одной или нескольких предыдущих беременностей, прогрессирующих после 24 недель.
- * Часто развивается впоследствии некорректного прерывания предыдущей беременности.

Раннее до 10 недель беременности.

Позднее 10-24 недели беременности.

Роль патологии эндометрия при ПНБ очень высока.

Причины ПНБ

- * Маточный фактор.
- * Пороки.
- * Миома.
- * ПЭ.
- * Аденомиоз.
- * Блок эндометриальных факторов: ХЭ, АХЭ, ТЭ, синехии.

Гайдлайн ESHRE 2017 по ПНБ: предполагается роль различных факторов (генетика, эндокринный фактор, тромбофилии, инфекции и воспаление, иммунология, маточный фактор, мужской фактор) в ПНБ, но высокого уровня доказательности нет практически ни у одного из них. Из всех перечисленных причин влияние на ПНБ доказано лишь для субмукозной миомы и маточных

перегородок.

Рецептивность эндометрия или здоровье эндометрия

Здоровье плаценты контролируется со стороны и матери, и плода, и эндометрия. Таким образом, результатом нездорового эндометрия/плаценты становится бесплодие, НБ, неудачные попытки ЭКО, биохимические беременности и т. д.

Недолеченность эндометриального фактора приводит к поздним осложнениям беременности — плацента-ассоциированным большим акушерским синдромам:

- * ФПН, ЗРП.
- * Преэклампсия.
- * ПОНРП.
- * СПП.
- * Антенатальная гибель плода.

АМК. Классификация PALM-COEIN (2011 г., FIGO)

Классификация «PALM» отражает органические или структурные изменения, которые оцениваются при визуализации и гистопатологии. Категория лейомиомы подразделена на 2 — субмукозная и другие, не деформирующие ПМ.

Блок «COEIN» — отражает неорганические причины АМК, не поддающиеся объективизации.

Пятая категория из этой группы — редко встречающиеся, пока не классифицированные причины.

На первом этапе диагностики при АМК необходимо исключить причины PALM:

- * **P**olip
- * **A**denomyosis
- * **L**eiomyoma
- * **M**alignancy и hyperplasia

На втором этапе исключаются причины COEIN:

- * **C**oagulopathy
- * **O**vulatory dysfunction
- * **E**ndometrial
- * **I**atrogenic
- * **N**ot yet classified

Рекомендовано подходить к подтверждению/исключению эндометриальных причин в конце диагностического алгоритма. При отсутствии других причин и неэффективности универсального лечения АМК диагностический поиск возобновляется с целью поиска эндометриального фактора.

Аббревиатуры в классификации PALM-COEIN

- * Наличие полипа — P1.
- * Отсутствие полипа — P0.
- * Овуляторная дисфункция — АМК-0.

Тонкий эндометрий vs хронический эндометрит

ХЭ не эквивалентен ТЭ, где за ТЭ можно принимать и толстый, и тонкий эндометрий. ХЭ может иметь место при нормальном, тонком или толстом по толщине эндометрии. Помимо того, ТЭ не всегда означает наличие ХЭ.

Проблемы ХЭ и ТЭ имеют отношение к:

- * Репродуктивной медицине (бесплодие, НБ).
- * Гинекологии (НМЦ, АМК).

Взаимосвязь биопленок, первично-хронических ВЗОМТ (ХЭ)

Поиск маточного/эндометриального фактора

- * Острый ВЗОМТ в анамнезе.
- * Первично-хронический ВЗОМТ: эндометрит/сальпингит/оофорит/сальпингоофорит.
- * Вторично-хронический ВЗОМТ.

При всех видах ВЗОМТ отмечается иммунная несостоятельность эндометрия и других структур внутренних половых органов (ВПО).

Симптомы, которые могут указывать на первично-хронические ВЗОМТ (ХЭ):

- * боли в малом тазу любого характера;
- * бели с постоянно рецидивирующими кольпитами и вульвовагинитами (риск восходящей инфекции);
- * НМЦ — неадекватное секретирование, пролиферация, менструирование нездорового эндометрия;
- * репродуктивные неудачи.

Полость матки в разрезе микробиома. Результаты некоторых исследований

Традиционно ПМ считалась ранее стерильным отделом верхнего генитального тракта. Однако некоторые исследования бросают вызов данному утверждению и указывают высокую частоту бактериальной колонизации матки, вероятно вагинального происхождения.

Бесплодие и лактобактерии

- * Исследовали микробиом эндометрия и владалища среди японской бесплодной популяции.
- * Оценивали влияние эндометриальной и вагинальной среды на имплантацию.
- * Гарднереллы, стрептококки, Atopobium, Бифидобактерия, Sneathia, превотелла и стафилококк.
- * Значительный процент — доминирование «нелактобациллярной» (НЛД) микробиоты в эндометрии японских бесплодных женщин. Повышение уровня лактобацилл в эндометрии до >90% может благоприятствовать исходу имплантации бесплодных пациентов с НЛД.

* Вывод: репродуктивные исходы при обсемененности ПМ условно-патогенной флорой или даже стерильности матки — менее благоприятны прогностически, чем при обсеменении ПМ лактобактериями.

ХЭ у пациенток с бесплодием неясного генеза. Распространенность ХЭ и влияние лечения а/б на самопроизвольное зачатие.

* Цель исследования: оценить распространенность ХЭ и влияние а/б-терапии на самопроизвольное зачатие в течение 1 года после гистероскопии (ГСК) у женщин с необъяснимым бесплодием (95 женщин).

* Общая распространенность ХЭ составила 56,8%. А/б-терапия привела к разрешению ХЭ у 82,3% больных, в то время как у 17,6% заболевание было стойким.

* Женщины с излеченным ХЭ показали более высокую частоту наступления беременности и живорождения по сравнению как с женщинами со стойким заболеванием, так и с женщинами без ХЭ (частота наступления беременности = 76,3% против 20% против 9,5%, $P < 0,0001$; коэффициент живой рождаемости = 65,8% против 6,6% против 4,8%, $P < 0,0001$).

Наличие полимикробной биопленки эндометрия у больных БВ и их связь с ВМБ

* В исследовании участвовали женщины с неблагоприятными исходами беременности (ВМБ) не из групп риска по ВМБ. Производился забор биоматериала из ВПО (ПМ, ШМ, влагалище, маточные трубы) для анализа обсемененности м/о, в частности для обнаружения и изучения биопленок методом FISH.

* Во материалах из всех ВПО были обнаружены биопленки.

У половины пациенток с биопленками во влагалище, они были выявлены и в полости матки

Структура исследования:

* Акушерские пациентки — 19 женщин с выкидышем.

* Гинекологические пациентки — 27 женщин с другим диагнозом: ДМК, ПЭ.

Всем женщинам проводился кюретаж по медицинским показаниям. Ткань исследовали на наличие биопленок. Обнаружено, что 76% женщин имеют нестерильную среду ПМ, причем микробный пейзаж эндометрия только в 32% случаев был идентичен флоре во влагалище.

Для нормального зачатия и развития беременности важно доминирование лактобациллярной микрофлоры во влагалище

* У всех женщин с удачными исходами ЭКО во влагалище доминировали *Lactobacillus*.

* Наличие любой другой УПМ ассоциировалось с неудачами ЭКО, несмотря на антимикробную профилактику.

* Вагинальная микрофлора на момент переноса эмбриона является важным фактором успеха ЭКО.

* Лактобактерии не только обеспечивают защиту слизистой и эндометрия от инфекции, но также выступают синергистами эстрогенов в обеспечении нормальных пролиферативных изменений эндометрия.

Биопленки

В реальной практике акушера-гинеколога нет возможности диагностировать биопленки (метод FISH не доступен широко). Однако, существуют косвенные диагностические признаки — длительно протекающие, хронические, вызванные УПМ, дисбиозы, трудно поддающиеся лечению:

- * аэробный вагинит (АВ);
- * анаэробный БВ;
- * вульвовагинальный кандидоз (ВВК);
- * сочетание кандидоза со стрептококковой инфекцией;
- * сочетание бактериальной, грибковой и вирусной инфекций;
- * моноинфекции и др.

Особенности биопленок

- * **Состав:** вода, белки и полисахариды, ДНК м/о.
- * **Бактерии прикрепляются** к клеткам просветной поверхности эндометрия и глубже, в ткани желез, секрет которых богат питательными веществами, но не кислородом.
- * **Снижение иммунного ответа** (цитокинов, интерлейкинов и нейтрофилов) в области адгезии биопленки.
- * Периодическое **высвобождение планктонных форм** м/о из биопленок приводит к воспалительной реакции.
- * Вырабатывают **факторы выживания от:** усыхания (матрикс), выведения (факторы адгезии), лишения азота, дезинфектантов, а/б.
- * **Факторы, позволяющие ускользать от иммунной системы:** снижение проникновения иммунных клеток, дефензинов, IgG, предотвращение распознавания активной инфекции у хозяина, стимуляция апоптоза.
- * Таким образом, биопленки имеют физический, химический, иммунологический барьеры и устойчивость к терапии.
- * Биопленки имеют тенденцию к **распространению** в разные стороны и передаваться **от партнера к партнеру**, проявляя характер ИППП.

Опасность биопленок патогенных м/о

- * Биопленки обеспечивают физический, химический, иммунологический барьеры, которые препятствуют воздействию иммунной системы хозяина и обеспечивают устойчивость инфекции к терапии.
- * Резервуар (очаг) хронической инфекции — рецидивы БВ.
- * Позволяют переносить генетический материал среди бактерий сообщества, а это может приводить к развитию резистентности к а/б.
- * Непроницаемы или плохо проницаемы для а/б-средств. Устойчивость бактерий в биопленках к действию а/б может повышаться в 10-100 раз!

Особенности иммунопатологии женских половых органов, течения инфекционно-

воспалительного процесса

- * **Полимикробность** (условно-патогенная (биопленки), транзиторная, патогенная флора).
- * **Циклическое влияние** половых стероидов.
- * Эндометрий — иммуно-неагрессивная ткань (преобладание **противовоспалительного ответа**), что важно для вынашивания беременности, где эмбрион — «наполовину чужеродный».
- * Преобладание механизмов **врожденного неспецифического иммунитета** — древняя система, которая работает быстрее, но менее точно, чем более современные, с точки зрения эволюции, механизмы Аг-Ат. Реагирует на общие раздражители, не таргетная, нет памяти о первичном агенте, через Toll-рецепторы запускается система комплемента, фагоциты, интерфероны (ИНФ), лизоцим, медиаторы воспаления (при срыве адаптации разрушает не только м/о, но и эпителиоциты эндометрия).

Неспецифический иммунитет эндометрия постоянно находится в состоянии легкого напряжения. Воздействие различных агрессивных факторов приводят к **хроническому течению воспалительного процесса, в т. ч. первично-хроническому процессу.**

Риски восходящей инфекции в развитии ХЭ

Хронические рецидивирующие, длительные, вялотекущие/не вялотекущие дисбиотические процессы НПО (БВ, АВ, ВВК, ИППП, вирусные ассоциации: ВПГ, ВПЧ, ЦМВ и др.), которые тяжело поддаются лечению — это всегда дисбиоз с агрессивным воздействием на лактобактерии, рН, местный иммунитет, защитные свойства ПО. Любые нозологии с данными особенностями являются риском развития восходящей инфекции, реализации ХЭ и трубного фактора.

Гинекологические и репродуктивные последствия данных диагнозов

1. Заболевания и состояния, ассоциированные с БВ:

- * ПНБ;
- * самопроизвольные выкидыши, включая поздние (на 12-22 нед.);
- * преждевременные роды;
- * преждевременный разрыв плодных оболочек;
- * плацентарная недостаточность, синдром задержки роста плода;
- * респираторный дистресс-синдром новорожденных;
- * внутриутробное инфицирование, неонатальное инфицирование, хориоамниониты;
- * острые ВЗОМТ, в т. ч. послеродовые и постабортные эндометриты;
- * послеоперационные воспалительные осложнения;
- * постабортный сепсис;
- * трубно-перитонеальное бесплодие, снижение показателей подвижности и жизнеспособности сперматозоидов;
- * неудачные попытки ЭКО, в т. ч. доклинические потери беременности;

- * повышение частоты ЗППП: гонорея, хламидиоз, сифилис, генитальный герпес, ВИЧ-инфекции;
- * повышение частоты предраковых и раковых заболеваний ШМ.

2. Аэробный вагинит и нарушения репродуктивного здоровья:

- * АВ связан с высоким риском цервицитов;
- * АВ/неспецифический/смешанный вагиниты ассоциированы с повышением риска ВЗОМТ;
- * у пациенток с CIN II-III достоверно чаще, по сравнению с другими инфекциями и контролем, обнаруживается АВ;
- * АВ до беременности повышает риск самопроизвольного выкидыша;
- * АВ/дисбиоз в I триместре увеличивает риск преждевременных родов;
- * АВ в III триместре увеличивает риск послеродовых осложнений.

3. Осложнения ВВК:

- * Возможно вовлечение в патологический процесс мочевыделительной системы (уретрит, цистит).
- * На фоне ВВК возрастает частота развития осложнений течения беременности, увеличивается риск анте- и интранатального инфицирования плода (плацентиты, хориоамниониты).
- * Кандидоз плода может привести к его внутриутробной гибели и преждевременным родам.
- * У новорожденных кандидоз может протекать в виде локализованной инфекции (конъюнктивит, омфалит, поражение ротовой полости, гортани, легких, кожи) и диссеминированного поражения, развившегося в результате кандидемии и острого диссеминированного кандидоза.

Особенности воздействия различных инфекций на иммунный ответ и слизистые НПО и ВПО:

- * Аэробная инфекция склонна вызывать воспалительный процесс.
- * При анаэробной инфекции, наоборот, воспаление подавляется, но при этом отмечается токсическое воздействие на слизистые, а также снижение местного иммунитета.
- * При БВ создаются лучшие условия для персистенции вирусов.
- * При ВВК больше выражена аллергизация, повреждение слизистой и воспалительный процесс.

В любом случае все эти дисбиотические явления приводят к снижению количества лактобактерий, местного иммунитета, изменению pH и риску восходящей инфекции с развитием эндометриального фактора.

Роль лактобактерий

- * Пероксидпродуцирующие лактобактерии обеспечивают колонизационную резистентность, pH 3,8-4,5, перекись водорода и молочную кислоту.
- * Пероксид-непродуцирующие лактобактерии хорошо «уживаются» с БВ.
- * 154 вида лактобактерий в природе.
- * 20 видов лактобактерий, способных жить во влагалище.

* 4 вида лактобактерий живут во влагалище чаще всего (совокупный вид *L. Acidophilus*).

* 1 из 4 видов доминирует: *L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. gasseri* или *L. iners* — оказались далеко не однозначными с точки зрения своего функционала.

* ***L. crispatus* и *L. jensenii* неизмеримо активнее продуцируют перекись водорода — мощный защитный фактор, в сравнении с *L. gasseri* и *L. iners* (95 против 5-15%).**

* *L. gasseri* и *L. iners* в качестве доминантов в 4 раза чаще обнаруживают у женщин, страдающих БВ.

Для «абсолютной здоровой микроэкологии» вагинальной среды важны именно *L. crispatus* и *L. jensenii*.

Важно: при наличии показаний исследовать микробный пейзаж: бакпосев, ПЦР real time, в т. ч. с дифференцировкой разных видов лактобактерий, а также бакпосев с чувствительностью к а/б и фагам.

Вирусные эндометриты

* Вирусы обнаруживаются в 9,1-46% случаев ХЭ и ГПЭ, что позволяет предположить участие ВПЧ в их патогенезе. ХЭ имеет потенциал гиперпластического и опухолевого роста. После проникновения ВПЧ в эпителиальные клетки эндометрия вирусный геном запускает массивный синтез повреждающих агентов, блокирующих естественный клеточный цикл инфицированных эпителиоцитов. Из этих веществ наибольшим неопластическим потенциалом обладает продукт вирусного гена Е6. В результате совместного влияния продуктов вирусных генов на эпителиоциты вектор дифференциации этих клеток меняется — образуются типичные морулы с вероятностью трансформации в неоплазию.

* ХЭ, обусловленный в т. ч. ВПГ, характеризуется значительным увеличением цитотоксических клеток, иммуноглобулинов в эндометриальном секрете, которые могут быть маркерами тяжести ХЭ с персистирующей вирусной инфекцией.

* Вирусные инфекции эндометрия напрямую связаны с репродуктивными неудачами.

«Порочный гинекологический круг»

Персистенция ХЭ — результат порочного круга, где следующие аспекты неразрывно связаны друг с другом

* ХЭ/ХЦ.

* Дисбаланс иммунного ответа.

* Дисбиоз с риском восходящей инфекции. Изменение pH.

* Дисбаланс гормонов.

* Психосоматика.

В результате терапия ХЭ не приводит к положительным результатам, возникают рецидивы, в т. ч. из-за нисходящей инфекции при ХЭ.

Тонкий эндометрий (thin endometrium)

Основные понятия

2021 © АНО «Открытые Медицинские Коммуникации».

<https://openmedcom.ru/lections/3886>

- * **ТЭ** — это УЗ-диагноз. Критерий ТЭ: толщина эндометрия <7-8 мм в дни ПЭ/окна имплантации). Синоним ТЭ — синдром регенераторно-пластической недостаточности эндометрия.
- * **Критически ТЭ** — эндометрий толщиной <5 мм. Группа пациенток с критически ТЭ существенно отличается от группы женщин с ТЭ по репродуктивным прогнозам.
- * **ХЭ/АЭ** — диагнозы, которые можно заподозрить при УЗИ, ГСК. Но, устанавливаются они гистологически и подтверждаются ИГХ-маркерами.
- * **Рецептивность эндометрия** — суммарный параметр, отражающий возможность имплантации яйцеклетки во вторую фазу МЦ, способность эндометрия принять оплодотворенную яйцеклетку в окно имплантации. Определяется ИГХ и гистологически.
- * **Рецепторность эндометрия** — рецепторный пейзаж, количество эстрогеновых/прогестероновых рецепторов в различных фазах, которые определяются ИГХ и гистологически. Рецепторность является частью более широкого понятия «рецептивности».

Оценка рецепторности и рецептивности эндометрия

- * Только во 2-ю фазу в окне имплантации — 19-22 / 21-23 дни МЦ при регулярном МЦ.
- * 5-8 дни после овуляции.
- * 6-10 дни после пика ЛГ (тест на овуляцию).
- * Иногда индивидуально (поиск окна имплантации посредством неоднократного забора аспирата во 2-ю фазу по LIF и пиноподиям).
- * Можно прогнозировать окно имплантации (генетический тест ERA, в РФ не выполняется, биоматериал можно отправить на исследование).

Эндометриальный фактор как зеркало всех причин бесплодия/НБ и ключевой фактор репродуктивного успеха

Дисрецептивный (тонкий/толстый) эндометрий

Причины нездоровья эндометрия

- * Хирургическая травма эндометрия.
- * Инфекционно-воспалительные причины (ХЭ, ВЗОМТ).
- * АХЭ.
- * Генетические причины.

Факторы, которые необходимо исключить для адекватной оценки здоровья/качества эндометрия

1. Отсутствие правильного гормонального фона

- * Алиментарный фактор.
- * Дефицит/метаболические нарушения.
- * Гипер-/гипотиреоз.
- * ПНЯ и возрастная «гипофункция» яичников.

- * СПКЯ, ВГКН.
- * Гиперпролактинемия.
- * НЛФ.
- * Прием медикаментов: КОК, аГнРГ, гестагены (в пролонгированном режиме), антигестагены, модуляторы эстрогеновых рецепторов.

2. Неадекватные кровотоки

- * Венозное полнокровие.
- * Снижение артериального кровотока.
- * Тромбофилии.
- * ГБ.

3. (Ауто)иммунные нарушения

- * ХАИТ.
- * АТ-ХГЧ.
- * АТ к прогестерону.
- * Цитотоксические НК.
- * АНА.

4. Другие причины

- * Миома матки (множественная или большой узел близко к эндометрию или с деформацией ПМ).
- * ПЭ.
- * Эндометриоз.
- * ГПЭ.
- * ГПЭ на фоне ХЭ.

5. Вирусное /бактериальное воспаление. Диагностика (забор материала из влагиалища/ШМ):

- * Фемофлор.
- * Бакпосев с чувств к а/б и фагам.
- * ВПЧ, ВПГ, ЦМВ.
- * ИНФ-статус.

Оценка характера и причин дисрецептивности эндометрия

- * Анамнез (может отсутствовать). Клиническая оценка.
- * УЗИ и доплер — в разные фазы МЦ.
- * ГСК.

* Гистология. ИГХ.

* Бакпосев. ПЦР.

* Статус: иммунный (интерфероновый), провоспалительный (IL-6), антиоксидантный (гены детоксикации), генетические исследования (ERA, чувствительность Er).

Не весь спектр данных исследований необходим для оценки рецептивности эндометрия.

Гистероскопия

Показания для ГСК (из гайдлайнов)

* При очевидном (известном) маточном факторе — для лечения.

* При обнаружении или подозрении (с помощью других методов) на наличие маточного фактора — для подтверждения и лечения.

* Заключительный этап обследования при бесплодии неясного генеза.

* При неэффективности ЭКО и 2-х переносах эмбрионов.

Однако, исследования показали необходимость ГСК не на заключительном этапе изучения эндометрия, а раньше и чаще

* ГСК-оценку эндометрия следует рассматривать как регулярное испытание в клинической практике при оценке пациентов с бесплодием (случайные находки, предиктор успеха ВРТ).

* При НБ и бесплодии неясного генеза ГСК обнаруживало случайные находки. Наиболее распространенными поражениями были ПЭ (21%), перегородки матки (25%) и субмукозные миомы (18%).

* ГСК-операции у женщин с бесплодием неясного генеза значительно увеличивали частоту беременности — в 85% в течение 2-х лет после вмешательства.

Стоит отметить, что ГСК не является непосредственным методом диагностики ХЭ.

Методы диагностики ХЭ в практике акушера-гинеколога

* УЗИ-признаки.

* Исследование (иммуногистология/ИГХ) пайпель-асpirата или мануально-вакуумного aspirата. Недостаток метода — высокая стоимость. Преимущества: **иммуногистология/ИГХ — «золотой стандарт диагностики ХЭ»**.

* ПЦР real time. Преимущества: доступная стоимость. Недостатки: не всегда обнаруживает наличие УПМ или патогенной флоры при наличии всех признаков ХЭ.

* Анализ на интерлейкины в менструальной крови.

ХЭ, бесплодие, ГСК-контроль

* Жидкостная ГСК (ЖГСК) является мощным инструментом диагностики ХЭ. Диагностические заключения ХЭ от ЖГСК включают микрополипы, стромальный отек, и фокусную/диффузную гиперемию.

* ГСК-оценка воспалительного заболевания эндометрия показала гораздо большую

чувствительность к выявлению ХЭ, чем культуры эндометрия.

* Даже по сравнению с гистологической диагностикой ХЭ, ЖГСК показала очень высокую диагностическую точность (93,4%).

* Расхождения между ГСК-данными и гистологическими наблюдениями могут быть обусловлены многочисленными ограничениями, связанными с гистологической диагностикой ХЭ.

* Нормальная ЭМ-картина, наблюдаемая при ГСК была относительно точным предиктором успешной беременности после ВРТ.

* В ретроспективном исследовании, включавшем пациенток с необъяснимым бесплодием, у которых ЖГСК-результаты нормализовались после а/б-лечения ХЭ, независимо от результатов эндометриальных культур, частота успешных беременностей была достоверно выше, чем у пациенток, не показавших нормализации.

* ГСК-оценку эндометрия следует рассматривать как регулярное испытание в клинической практике при оценке пациентов с бесплодием.

Гиперплазия эндометрия: пайпель VS кюретаж VS гистероскопия

Существует множество исследований с противоречивой информацией, но большинство из них показали, что для постановки диагноза лучше прибегать к пайпель аспирации.

Внутриматочные синехии. Синдром Ашермана

Частота:

* 0,3%-21,5%.

Причины:

* В 90% случаев развитие выраженных внутриматочных синехий обусловлено осложненным течением беременности в связи с неполным абортом, неразвивающейся беременностью, пузырным заносом, послеродовым кровотечением, остатками плацентарной ткани, небрежным удалением тканей из матки и последующим воспалением.

Диагностика: УЗИ ОМТ, ГСГ, СГСГ, ГСК (диагностика и лечение), МРТ (?) менее информативна, чем УЗИ с жидкостью.

Полипы эндометрия

Клиническая картина

* АМК.

* ОМК.

* Споттинг.

* Бессимптомные ПЭ.

* Бесплодие.

Диагностика

* УЗИ + доплер.

* СГГ (равно-информативна УЗИ + доплеру при очевидной УЗ-картине, более информативна при неясной УЗ-картине).

* ГСК, в т. ч. случайная находка.

Гиперплазия эндометрия

Несмотря на схожесть УЗ-картины пролиферативной фазы ХЭ и ГПЭ, для ГПЭ характерны следующие аспекты

* Клиническая картина или УЗ-признаки или ГПЭ в анамнезе.

* Хроническая ановуляция.

* НЖО, ИР.

* Прием ЗГТ.

* Другие гинекологические заболевания (гиперпластический синдром) — миома, аденомиоз, ПЭ.

* Семейный анамнез рака эндометрия, яичников, молочных желез (МЖ).

Диагностика ГПЭ:

* УЗИ.

* ГСК.

* Биопсия эндометрия (аспират vs ГСК + биопсия).

* Гистология, ИГХ.

Эндометриоз (Аденомиоз)

Диагностика:

* УЗИ.

* ГСК не применяется.

Маточный фактор. Миома матки

* УЗИ-диагностика.

* Наличие миом матки вблизи эндометрия — эндометриальный фактор.

Морфология/гистология ХЭ (7-9 д. ц.)

1. Лимфоцитарная инфильтрация (очагово вокруг желез и кровеносных сосудов в базальном и функциональном слое).

2. Плазматические клетки (ИГХ-маркер CD138).

3. Фиброз стромы и желез.

4. Склерозирование сосудов.

5. Периваскулярный склероз.

6. Очаговая гиперплазия базального слоя (не путать с ГПЭ).

Золотой стандарт диагностики ХЭ

* ИГХ-исследование эндометрия: CD138 (синдекан-1).

* Плазматические клетки.

Иммуноморфологические/ИГХ-маркеры состояния эндометрия

* LIF — маркер рецептивности (забор во 2-ю фазу).

* ER (1-я фаза, реже 2-я фаза), PgR (2 фаза) — маркеры рецепторности.

* CD138 — маркер воспаления (ХЭ).

* CD56, CD16, CD20, HLA-DR — маркеры АЭ.

* CD56 — маркер цитотоксичности.

* CD16 — маркер эндометриальных NK (CD56+CD16-/bright).

* CD20 — маркер активности воспаления, аутоиммунного компонента.

* HLA-DR — маркер активности воспаления.

* VEGF — маркер ангиогенеза.

Информативность диагностики эндометриального фактора

1-я фаза МЦ

1. УЗИ (с/без жидкости) с целью исключить или оценить «плюс-ткани»: ГПЭ, ПЭ, синехии, аденомиоз, расположение узлов миомы матки.

2. Оценить структуру эндометрия.

3. Аспират — гистологическая оценка качества пролиферации.

4. ИГХ-оценка эстроген-рецепторного интерфейса.

5. ИГХ-диагностика ХЭ, АХЭ.

2-я фаза МЦ

1. Оценить синехии, аденомиоз, расположение узлов миомы матки.

2. Оценить наличие и состоятельность лютеиновой фазы цикла.

3. При наличии и состоятельности лютеиновой фазы — оценить кровотоки и структуру эндометрия.

4. Гистологическая оценка качества секреции и рецептивности.

5. ИГХ-оценка прогестерон-рецепторного интерфейса.

6. ИГХ-диагностика рецептивности, АХЭ.

7. При отсутствии овуляции и адекватной лютеиновой фазы:

* рассматривать 2-ю фазу цикла как 1-ю;

* оценивать 2-ю фазу в очередном овуляторном цикле;

- * оценивать 2-ю фазу в цикле СО;
- * оценивать 2-ю фазу в «протезированном» или скомпенсированном цикле (на фоне ЗГТ: Пр, Э + Пр).

Определение ИГХ-маркеров в зависимости от фазы МЦ

1-я фаза МЦ: ER, PgR (в меньшей степени), CD138, CD56, CD16, CD20, HLA-DR, VEGF.

2-я фаза МЦ: LIF, PgR, ER (в меньшей степени), CD56, CD16, CD20, HLA-DR, VEGF.

План обследования пациентки с бесплодием. Первая консультация и дальнейшая тактика

Консультация

- * В любой день.
- * Жалобы, анамнез.
- * Общий осмотр, гинекологический осмотр, осмотр МЖ.

Забор анализов

- * Мазок на флору.
- * Фемофлор.
- * PAP-тест.
- * Бакпосев из ШМ и влагалища.
- * ПЦР (Ch. trachomatis, M. genitalium, гонококк, tr.vaginalis, ВПЧ и т. д.).

Анализ крови

- * ПРЛ, ТТГ.
- * Глюкоза, инсулин (НОМА-индекс).
- * Ферритин.
- * Анализ на TORCH-инфекции (Rubella), а также ВИЧ, сифилис, гепатиты В и С.

Начало терапии

- * Прием фолатов (0,4-0,8 мг).
- * Советы по образу жизни, коррекции питания, немедикаментозным способам увеличения вероятности зачатия.
- * Спермограмма + MAR-Тест.

Консультации смежных специалистов

- * При наличии соматических заболеваний.
- * Психолог.

Обследование пациентки можно начинать в день обращения, соответственно дню ее МЦ

2-3 д. ц.: АМГ; ЛГ; ФСГ; эстрадиол; тестостерон общий, свободный; ДГЭА-S; 17-ОН-прогестерон. 17

5-7 д. ц.: УЗИ органов малого таза и МЖ.

10-16 д. ц.: УЗИ органов малого таза; тесты на овуляцию; тесты функциональной диагностики.

21-23 д. ц. (овуляция + 7 дней): УЗИ (+доплер сосудов бассейна маточных артерий); прогестерон; при нормальном гормональном фоне, хороших результатах мазков и неудовлетворительном эндометрии — биопсия эндометрия с гистологическим и ИГХ-исследованием.

При неадекватности гормонального фона во 2-ю фазу цикла или мазках с плохими результатами (которые необходимо пролечить), обследование не проводится. УЗИ в этом случае назначается в следующую 1-ю фазу МЦ. Забор аспирата в 1-ю фазу также не производится до получения картины скомпенсированной 2-й фазы.

ХЭ и а/б-терапия

Вопрос целесообразности применения а/б остается дискуссионным.

В рамках НБ + ХЭ различные методы терапии, в т. ч. а/б, не имеют доказательной базы.

При ХЭ в некоторых случаях показана а/б-терапия, в других — нет. Часто при ХЭ применяются фаги внутриматочно.

Лечение синехий

* Основной метод лечения — гистероскопический адгезиолизис с применением хирургических энергий: механическая, электрическая, лазерная.

* Критериями успешности ГСК-адгезиолизиса являются: восстановление нормальной анатомии ПМ, возобновление МЦ, наступление беременности.

* Эффективность хирургического лечения внутриматочных синехий составляет 85-90%, при этом репродуктивная функция восстанавливается всего у 23-35% женщин.

* Степень выраженности внутриматочных синехий до ГСК-адгезиолизиса в последующем влияет на вероятность наступления беременности и составляет у пациенток с легкой, средней и тяжелой степенями 64,7%, 53,6% и 32,5%, соответственно.

Важно! Перед хирургическим лечением синехий

1. Подготовка (ЗГТ, гиалуронидаза).
2. Возможно — ГСК-адгезиолизис в несколько этапов с соответствующей медикаментозной подготовкой.
3. Реабилитация и профилактика повторного спайкообразования (ЗГТ, фаги, гиалуроновая кислота, гиалуронидаза, ГКС, физиолечение). Реабилитация может быть длительной.
4. Далее на прегравидарном этапе — медикаментозное лечение, направленное на увеличение толщины эндометрия.

Эндометриальный фактор. Немецкие КР (2017 г.)

* УЗИ.

* ГСК.

- * Биопсия — нецелесообразна для постановки диагноза.
- * Эстрогены, аспирин, гепарины — эффективность сомнительна.

Стоп-сигналы при поиске эндометриального фактора

Существуют **стоп-сигналы** в матрице по бесплодию, наткнувшись на которые **необходимо остановиться в лечении** пациентки.

- * Синдром Ашермана, резистентный к лечению (единственное решение — суррогатное материнство).
- * Нарушение рецептивности эндометрия любого генеза (единственное решение — суррогатное материнство).
- * Отсутствие матки.

«Чемоданчик с инструментами» — удобная схема для подбора лечения при патологии эндометрия

В зависимости от результатов обследования, коморбидности, особенностей иммунного ответа и проч., применяются совершенно разные схемы лечения, согласно данной схеме.

Основные группы препаратов для лечения патологии эндометрия:

- * антибактериальные средства: а/б, фаги;
- * противовоспалительные средства;
- * ферменты;
- * антиоксиданты;
- * препараты для улучшения рецептивности — филграстим, метод PRP и др.;
- * ЗГТ;
- * физиотерапия;
- * сосудистые препараты, улучшающие кровотоки;
- * гамма- / альфа-ИНФ;
- * ГКС (при аутоиммунном процессе).

Интерфероны (альфа, гамма) как средства иммуотропной терапии

- * ИНФ — ряд объединенных сходными свойствами белков, выработкой которых клетки организма отвечают на вторжение м/о.
- * Продуцируются различными типами клеток.
- * Образуются на ранней стадии инфекции и создают **первую линию защиты** против большинства м/о.
- * Участвуют в регуляции пролиферации и дифференцировки клеток.
- * Обеспечивают модуляцию иммунного и воспалительного ответов.

* При ХЭ, АЭ, длительно персистирующей вирусно-бактериальной инфекции, рецидивирующих проблемах ВПО и НПО, ИНФ — это **универсальная** первая линия защиты, которая не требует предварительного изучения иммунного статуса женщины.

Генферон®: широкие возможности лечения инфекционных урогенитальных заболеваний

Препарат входит в классические схемы лечения пациенток с гинекологическими заболеваниями.

Показания

- * БВ.
- * Трихомоноз.
- * **ХЭ.**
- * Уретрит.
- * Цервицит.
- * Вульвовагинит.
- * Бартолинит.
- * Хламидийная инфекция.
- * Микоплазменная инфекция.
- * ВЗОМТ: аднекситы — сальпингит, оофорит острый и хронический.
- * Генитальный герпес.
- * ВПЧ-инфекция.
- * Вагинальный кандидоз.

Проведено большое количество КИ (12) препарата с высоким уровнем доказательности.

Доказано, что применение Генферон® в комбинации с а/б и антимикробной терапией:

- * приводит к более высокой частоте элиминации инфекционных агентов;
- * хорошо переносится пациентами, не вызывает местных и системных нежелательных реакций;
- * уменьшает болевой синдром;
- * снижает частоту рецидивов заболевания.

Лечение острых ВЗОМТ: Генферон® на 21% повышает эффективность стандартной а/б-терапии.

Лечение острых вагинитов: частота рецидивов после проведенного курса в 5 раз ниже.

Состав Генферон® — уникальная комбинация ИНФ с многопрофильным лечебным действием

1. ИНФ-альфа-2b:

- * противомикробное действие (противовирусное и а/б);
- * иммуномодулирующая активность;

* антипролиферативные свойства.

2. Таурин:

* противовоспалительное действие;

* сохранение биологической активности ИНФ и повышение лечебного эффекта препарата;

* регенерирующее действие — заживление слизистой.

Бензокаин:

* при вагинальном применении способствует устранению локального зуда, раздражения, болевых ощущений и жжения.

Т. о., Генферон® эффективен в комплексной терапии широкого круга инфекционно-воспалительных заболеваний урогенитального тракта (УГТ), в т. ч. ХЭ.

Возможность выбора дозировки

* 500 тыс. МЕ.

* 1 млн. МЕ.

Схемы лечения

* 500 тыс. МЕ — 2 р/д.

* 1 млн. МЕ — 1 р/д.

* Ректально/вагинально.

Генферон®: роль и место в комплексной терапии пациентов с УГИ

* Тройной эффект: ИНФ борется с инфекцией, таурин обладает мембраностабилизирующим действием, бензокаин устраняет дискомфортные ощущения.

* Допустимо местное применение при беременности.

* Входит в федеральные стандарты по ведению пациенток с ВЗОМТ.

* Возможно интравагинальное применение, что способствует созданию высокой концентрации ИНФ непосредственно в очаге инфекции.

* Предотвращает хронизацию воспалительных заболеваний, способствует сокращению рецидивов.

* Обладает наибольшей степенью убедительности данных по терапии гинекологических инфекций среди класса ИНФ.

Вопросы

Применимо ли использование стволовых клеток до ВРТ?

Да. Клеточная терапия активно применяется в мире в данном направлении. Технология не имеет высокого уровня доказательности, несмотря на большое количество проводимых исследований, поскольку необходимо больше времени для оценки их результатов. У нас не используют данный метод ввиду отсутствия технических возможностей.

КР по лечению ХЭ включают в себя метаболическую терапию. Что это за препараты?

2021 © АНО «Открытые Медицинские Коммуникации».

<https://openmedcom.ru/lections/3886>

Почему в инструкциях к метаболическим препаратам нет показания эндометрит?

Четких КР по ХЭ нет.

В ситуациях, когда ХЭ, ТЭ и другие патологии эндометрия не поддаются адекватному лечению по неясным причинам, применяется метаболическая терапия, несмотря на недостаточную доказательную базу. В т. ч. используются сосудистые препараты, L-аргинин, силденафил (виагра) для улучшения микроциркуляции, аспирин, гепарины, сулодексид, витамины в больших дозах (D, E) в качестве антиоксидантов.

В инструкциях к метаболизмам действительно нет показаний «эндометрит». Однако, стоит помнить о том, что практически вся терапия ТЭ (кроме эстрогензависимого ТЭ) — это терапия off label.

Длительность курсов Генферон®?

Курс: 500 тыс. МЕ 2 р/д или 1 млн 1 р/д в течение 10 дней. Если женщина лечится несколько месяцев и более (особенно при персистенции, к примеру, ВПЧ, который имеет тенденцию продвигаться выше в эндометрий, или персистирующем ВГЧ с обострением или без него), то возможно назначение 2-х курсов.

Как проводится внутриматочное введение препаратов?

Посредством пластикового одноразового внутриматочного катетера для инсеминации — это катетеры с раздувающейся манжеткой. Иногда применяются канюли.

Эффективность УЗ-кавитации ПМ?

Существует большое количество КИ по применению УЗ-кавитации ПМ с хорошими результатами. Мы не применяем данную методику в виду отсутствия соответствующего оборудования, используем внутриматочное введение некавитированных растворов.