

## КОМПЛЕКСНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ ПАТОЛОГИИ ЭНДОМЕТРИЯ У ПАЦИЕНТОК С ПОВТОРНЫМИ НЕУДАЧАМИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРения

**Н.А. Илизарова, Р.А. Дзамуков, В.Л. Сабирова, Д.И. Файзулина, С.И. Сафиуллина,**  
Казанский государственный медицинский университет

**В** структуре нарушений репродуктивной функции воспалительные заболевания внутренних половых органов занимают ведущее место, вызывая значительные медицинские, социальные и экономические проблемы. Частота бесплодия у супружеских пар детородного возраста колеблется от 10 до 20%.

Успешная имплантация, при условии отсутствия грубой патологии, зависит от качества эмбриона, состояния эндометрия и системы гемостаза. Активно влиять на качество эмбрионов мы не можем, только селекционировать в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) с помощью предимплантационной генетической диагностики, а улучшить состояние «спровоцированного» эндометрия и перфузию матки, при наличии тромбофилии, за счет изменения реологических свойств крови считается возможным для медицинского сообщества. Это три серьезные задачи, которые необходимо решать сообща. Единого мнения на этот счет нет, именно поэтому исследования, изучающие вопросы нарушения имплантации, все чаще и активнее попадают в фокус научного интереса разных специалистов.

Сосредоточимся на эндометрии и матке как плодовместилище. В структуре женского бесплодия маточная форма составляет 62%. Причина неполноценной имплантации эмбриона ассоциирована с 70% репродуктивных неудач в программах ВРТ. Основная причина маточной формы бесплодия – хронический эндометрит, финальными проявлениями которого считают «тонкий эндометрий», гипотрофию и атрофию эндометрия, синдром регенераторно-пластической дисфункции на фоне ослабления процессов ангиогенеза.

До настоящего времени не вполне ясной остается клинико-морфологическая дефиниция диагноза «хронический эндометрит».

Частота хронического эндометрита в исследованиях с ранними репродуктивными потерями в анамнезе составляет: при самопроизвольном выкидыше – 90%, с неразвивающейся беременностью – 92%, с неудачными попытками ЭКО – 83%. Некоторые авторы определяют наличие хронического эндометрита у женщин с бесплодием в пределах 6–10%, другие же выявляют эту патологию не менее чем у 95% больных, часть морфологов считают термин

«хронический эндометрит» неуместным, так как «воспалительного процесса» в чистом виде давно уже нет, а имеет место угнетение пластических процессов на уровне клетки, как защитный механизм выживания в изменившихся условиях.

Единого подхода в диагностике и лечении пациенток с диагнозом «хронический эндометрит» не существует, старые схемы не работают. Таким образом, усовершенствование и систематизация методов диагностики и комбинация нескольких методов воздействия на эндометрий могут позволить получить более высокие результаты в лечении этой патологии и достичь больших успехов в программах вспомогательных репродуктивных технологий.

**Цель настоящего исследования:** предложить схему комплексного подхода к обследованию и лечению хронического эндометрита у пациенток с неудачами программ экстракорпорального оплодотворения.

#### Материал и методы

Проведено обследование 50 пациенток репродуктивного возраста (от 27 до 42 лет) с наличием двух и более неудачных программ ЭКО, с хроническим эндометритом, подтвержденным морфологически. Первичное бесплодие отмечалось у 16 пациенток, вторичное – у 34.

Пациенток слепым методом разделили на две группы: 1-я (контрольная группа, n=25) получала только традиционное (системное) лечение, а 2-я (основная группа, n=25) – комбинированное: системную терапию с внутривенным введением препарата гидролизата плаценты человека «Лаенек», противовирусную (этиотропную) терапию, аспирацию полости матки на 24–25-й день менструального цикла (ДМЦ), а также бифазную гормональную терапию на следующий день после аспирации.

Все пациентки обследованы в рамках протокола ВРТ. Проводилось исследование крови на гормоны (ФСГ, ЛГ, пролактин, эстрadiол, АМГ, ТТГ, АТкТПО, Т4свободный). Гистероскопия на 7–9-й день менструального цикла для исключения грубой маточной патологии. Для изучения состояния мочеполовых органов: мазок на флору, выявление возможных возбудителей с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) (хламидии, микоплазмы, уреаплазмы, гарднереллы, ВПЧ, ВПГ, ЦМВ), мазок на онкоцитологию, ультразвуковое исследование с допплерографией сосудов матки на 5–9-й и 19–21-й дни менструального цикла, пайпель биопсия на 6–7-й день после овуляции для расширенного морфологического исследования эндометрия в период активного окна имплантации. Все пациентки исследовались на базе многопрофильной клиники «АВА-Казань» (г. Казань), лаборатории «АРЧАК» (г. Казань).

Ультразвуковое исследование органов малого таза пациенткам всех групп осуществлялось на аппарате с использованием датчика с частотой 6,0 МГц на 5–9-й и 19–21-й дни менструального цикла с выделением эхо-признаков ХЭ и оценкой спектрального допплера сосудов матки. Учитывались следующие эхографические признаки эндометрита: утолщение эндометрия, неровный контур эндометрия, неоднородная эхоструктура эндометрия, неровность линии смыкания эндометрия передней и задней стенок матки, неравномерное расширение полости матки в пролиферативную фазу за счет нарушения проницаемости сосудов, газообразные пузырьки в полости матки, гиперэхогенные

включения в проекции базального слоя, которые могут быть единичные или множественные вплоть до эффекта «ободка», синехии в полости матки, диффузно-очаговые и кистозные изменения в субэндометриальной зоне миометрия, расширение вен миометрия. Гистероскопическое исследование проводилось с целью уточнения состояния полости матки и диагностики характера ХЭ на 7–9-й день менструального цикла по стандартной методике с использованием гистероскопа фирмы «Storz» (Германия). На 6–7-й день после овуляции проводилось комплексное морфологическое и иммуногистохимическое исследование эндометрия: гистологическое датирование (стадийность развития), рецептивность эндометрия к эстрогеновым и прогестероновым рецепторам, морфометрия пиноподий, клеточный состав воспалительного инфильтрата, контаминация эндометрия вирусами – ВПГ, ЦМВ, Эпштейн-Барра, энтеровирусом, аденонарусы. Производился посев содержимого полости матки и эндометрия на УПМ (условно-патогенную микрофлору) и грибы в угольную среду. Забор осуществлялся урогенитальным зондом «Пайпель». Образцы ткани фиксировали в нейтральном забуференном формалине, обезвоживали и заливали в парафин по стандартной гистологической методике. Из парафиновых блоков готовили микротомные срезы толщиной 5–7 мкм. Срезы окрашивали гистохимически (гематоксилином и эозином, по ванГизону для выявления соединительной ткани) и иммуногистохимически, с применением моноклональных антител (таблица) к CD45 (общий лейкоцитарный антиген), CD56 (NK-клетки), рецептору эстрогенов, рецептору прогестерона, энтеровирусу, аденонарусу, цитомегаловирусу, вирусу герпеса 2-го типа, вирусу папилломы человека.

Количество NK-клеток определяли как среднее арифметическое после подсчета положительно окрашенных клеток в трех полях зрения при увеличении x400.

#### Результаты исследования

Из 50 обследованных пациенток у 12 (24%) был выявлен эндометрит легкой степени, у 24 (48%) – эндометрит средней степени и у 15 (30%) – тяжелая степень эндометрита.

Из 50 человек вирусная этиология хронического эндометрита подтверждена только у четырех пациенток (это составило 8%), вирусы обнаружены не были, что говорит о важности диагностики вирусной этиологии эндометрита. Аденонавириусы были обнаружены в 22% случаев, энтеровирусы – в 58%, ВПГ – 2%, ЦМВ – 6%, ассоциация вирусов – 4%.

#### ТАБЛИЦА.

ИГХ-маркеры, использованные в исследовании

Антитело	Клон	Производитель
CD45	SPM496	Spring bioscience
CD56	123C3.D5	Cell Marque
CMV	8B1.2,1G5.2&D4.2	Cell Marque
Adenovirus	20/11&2/6	Cell Marque
Enterovirus	5-D8/1	DAKO
HPV	Ab-3(K1H8)	Teruo scientific
HSV II	RP 019-05	Diagnostic BioSystems
ER	SP1	Teruo scientific
PGR	SP2	Spring bioscience

Патогномоничным маркером аутоиммунного процесса является наличие клеток СД56. У 16 (32%) пациенток выявлен аутоиммунный компонент воспаления.

Все пациенты были разделены на две группы – одна группа получала традиционное (системное) лечение хронического эндометрита, другая – комбинированное, с применением препарата – гидролизата плаценты человека «Лаэннек» в виде медленных внутривенных инфузий по 10 мл в 200 мл физиологического раствора 2 раза в неделю три недели (6 инфузий на курс), этиотропную противовирусную терапию изопринозином по общепринятой схеме. При обнаружении фиброза в железах и строме эндометрия, а также склероза спиральных артерий, оставшихся с предыдущих циклов и являющихся, по нашему мнению, причиной очагового микрополипоза и простой гиперплазии при «тонком эндометрии», проводилась аспирация эндометрия на 26–27-й (ДМЦ) с последующей бифазной гормонотерапией.

После проведения терапии хронического эндометрита в первой и во второй группах беременности достигались путем применения программ экстракорпорального оплодотворения (стимуляция суперовуляции препаратами рекомбинантных гонадотропинов, пункция фолликулов, перенос эмбриона в полость матки, поддержка второй фазы с помощью препаратов прогестерона). Эффективность лечения оценивалась по наступлению клинической беременности (наличие по данным УЗИ плодного яйца в полости матки). В первой группе пациенток из 25 у 6 наступила беременность, что составило 24%; во второй группе пациенток, получавших комбинированное лечение, беременность наступила у 11 (44%) пациенток из 25.

Результаты исследования кровотока маточных артерий в обеих группах исследуемых показали позитивную дина-

мику в группе женщин получавших комбинированное лечение – из 25 пациенток у 19 показатели кровотока улучшились.

### Заключение

Хронический эндометрит, несомненно, является одной из серьезных причин неудач программ вспомогательных репродуктивных технологий. У пациенток с хроническим эндометритом наблюдаются выраженные структурные изменения и расстройство рецептивности эндометрия, включающие повреждения поверхностного эпителия, нарушение созревания пиноподий к моменту «окна имплантации», гиперэкспрессию ER, снижение уровня PR в строме, а также морфологические изменения эндометрия в виде периваскулярного фиброза, деформации желез. Также при хроническом воспалении полости матки может присоединяться аутоиммунный компонент, который отягощает течение процесса. Эти изменения выражены тем значительнее, чем более нарушены секреторные преобразования эндометрия.

Анализ полученных результатов показал, что применение комбинированного лечения – системное воздействие препаратом гидролизата плаценты человека «Лаэннек», аспирация полости матки на 24–25-й ДМЦ, этиотропная и бифазная гормональная терапия – повысило эффективность лечения хронического эндометрита. Гидролизат плаценты человека «Лаэннек» нас заинтересовал как препарат, который содержит комбинацию факторов роста и регуляторных цитокинов, которые системно воздействовали на спровоцированный измененный эндометрий, особенно после обнажения базальной пластины после аспирации, и назначался с целью стимуляции регенерации и роста стромы, эпителиоцитов, а также стимуляции ангиогенеза, что привело к наступлению беременности в 44% случаев. 