

АСПЕКТЫ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ И ИММУННОЙ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА

Петров Ю.А.

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Ростов-на-Дону, e-mail: fortis.petrov@gmail.com

Изучен характер микробной обсемененности цервикального канала и эндометрия в зависимости от варианта иммунореактивности женщин репродуктивного возраста с хроническим эндометритом (ХЭ). Обследовано 390 женщин с ранними репродуктивными потерями в анамнезе в интервале не более 6 месяцев от момента опорожнения матки. Выделены гистероскопические макротипы, имеющие морфологическое подтверждение самостоятельного патогенетического варианта ХЭ, - гиперпластический (33%), гипопластический (34,8%), смешанный (32,2%). Детализируя характер иммунного ответа женщин с различными инфекционными агентами, отмечена доминанта при гипопластическом макротипе ХЭ гипореактивных изменений, сопровождаемых повышением частоты инфицирования ассоциациями условно-патогенных бактерий, при гиперпластическом - гиперреактивности, определяющей развитие аутоиммунных процессов. На уровне эндометрия - прослеживались более четкие ассоциативные цепочки инфекционных агентов и типа иммунореактивности. Примечательно, что наличие стерильных образцов эндометрия в подавляющем большинстве коррелировало с нормореактивностью. Показано, что в патогенезе нарушений репродуктивной функции женщин с ХЭ фигурируют различные иммуно-микробиологические аспекты, снижающие имплантационный потенциал эндометрия и препятствующие успешному развитию беременности.

Ключевые слова: хронический эндометрит, гистероскопические макротипы, микробная обсемененность, иммунореактивность, репродуктивные потери, эмбриотропные аутоантитела

ASPECTS OF MICROBIOLOGICAL AND IMMUNE DIAGNOSIS OF CHRONIC ENDOMETRITIS

Petrov Yu.A.

GBOU VPO Rostov State Medical University of Health Service Ministry, Rostov-on-Don, e-mail: fortis.petrov@gmail.com

The character of microbial contamination of the cervix and endometrium depending on the variant of the immunoreactivity of women of reproductive age with chronic endometritis (CE). The study involved 390 women with early reproductive losses in history in the range of not more than 6 months from the moment of emptying the uterus. Obtained hysteroscopic makrotipy with morphological confirmation of self-pathogenetic variant CE - hyperplastic (33%), hypoplastic (34.8%), mixed (32.2%). Detailing the nature of the immune response of women with a variety of infectious agents, marked with the dominant hypoplastic makrotipe ChE hyporesponsiveness changes, accompanied by an increase in the frequency of infection associations opportunistic bacteria, hyperplastic - hyperreactivity, which determines the development of autoimmune processes. At the level of the endometrium - more apparent associative chains of infectious agents and the type of immune reactivity. It is noteworthy that the presence of endometrial sterile in the vast majority of samples correlated with normoreaktivnostyu. It is shown that in the pathogenesis of disorders of the reproductive function of women with ChE appear different immuno-microbiological aspects, reduce endometrial implantation potential and impeding the successful development of pregnancy.

Keywords: chronic endometritis, hysteroscopic makrotipy, microbial contamination, immunoreactivity, reproductive losses, embryotropic autoantibodies

Интерес к проблеме хронического эндометрита не уменьшился в последнее десятилетие [4-6; 10]. Изучаются многие аспекты этого заболевания [2; 3; 7; 9].

Низкая эффективность лечебно-профилактических мероприятий на современном этапе объясняется отсутствием их этиологической направленности вследствие недостаточного представления о ключевых аспектах генеза хронического эндометрита (ХЭ) [13; 16].

Устоявшейся является точка зрения о ведущей роли в генезе хронического воспаления в эндометрии дисбаланса между гормональной и иммунной системами организма, с одной стороны, и патогенами - с другой. Общепризнанным триггером в развитии воспалительного процесса в эндометрии признан инфекционный агент [11], однако полагают, что решающая роль в его возникновении принадлежит совокупности факторов - состоянию макроорганизма, массивности инфицирования и вирулентности микробного агента.

Рост острых и хронических воспалительных заболеваний гениталий, в том числе ХЭ, объясняют всплеском инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), агрессивной антибактериальной терапией, увеличением микробной фармрезистентности и радикальной перестройкой вагинального биотопа. Вопреки утверждениям о снижении этиологической значимости абсолютных патогенов в генезе ХЭ, с определенной частотой выявляют случаи комбинированного инфицирования слизистой матки хламидиями и гонококками, изолированная причастность которых к воспалительному процессу в матке ставится большинством исследователей под сомнение [15].

Несмотря на общепризнанный факт этиологической роли микробного агента при остром эндометрите, вопрос о его значении в поддержании воспалительного процесса дискуссионен. Обсуждение механизмов персистенции бактериально-вирусной инфекции отсылает к анализу иммунореактивности организма: длительное бессимптомное нахождение в слизистой свойственно низковирулентным микроорганизмам [1], активация локальных иммунопатологических процессов — агрессивным штаммам. Полагают, что инфекции выступают источником постоянного антигенного раздражения, пусковым и поддерживающим воспалительную реакцию механизмом на фоне несостоятельности факторов местной противoinфекционной защиты [14].

Парадоксальная общность антигенов, персистирующих условно-патогенных представителей с тканевыми антигенами организма хозяина, обеспечивает при взаимодействии индукцию аутоиммунных реакций, вторичный иммунодефицит и иммуносупрессию [17]. Особую роль в поддержании иммунодефицитного состояния отводят хронической вирусной инфекции генитального тракта [14].

Роль иммунной системы в генезе инфекционно-воспалительных процессов органов репродукции стала рассматриваться относительно недавно [12], и нюансы иммунологической перестройки при ХЭ остаются малоизученными. Улучшению иммунодиагностики ХЭ способствовал анализ параллелей, указывающих на нарушение гомеостаза - либо патологической активации иммунных механизмов, либо иммунодефицита, обуславливающих формирование очага хронического воспаления, аутоиммунных процессов и истощение функциональной активности фагоцитов [8].

Однако малоизученными остаются механизмы хронизации воспалительного процесса в слизистой матки, не учитывается полиморфизм микробной флоры в зависимости от иммунореактивности, что препятствует дифференцированной тактике ведения контингента с ХЭ.

Цель исследования: изучить характер микробной обсемененности цервикального канала и эндометрия в зависимости от варианта иммунореактивности у женщин репродуктивного возраста с ХЭ.

Материалы и методы исследования. Обследовано 390 женщин с ранними репродуктивными потерями — неразвивающейся беременностью, самопроизвольным выкидышем, искусственным абортom, неудачами экстракорпорального оплодотворения в анамнезе в интервале не более 6 месяцев от момента опорожнения матки. Из них у 345 патоморфологически верифицирован ХЭ. При анализе гистероскопических «находок» в когорте с гистологически подтвержденным хроническим эндометритом все многообразие вариантов сводилось к трем макротипам, позволяя в дальнейшем, с учетом морфологической верификации, избегать диагностических погрешностей.

Выделены гистероскопические макротипы, имеющие морфологическое подтверждение самостоятельного патогенетического варианта ХЭ: гиперпластический (33%), гипопластический (34,8%), смешанный (32,2%).

Методы исследования: клинико-статистический анализ, гистероскопическое исследование, оценка иммунореактивности с помощью ЭЛИ-П-теста - определение эмбриотропных аутоантител, патоморфологическое исследование (аспираты и биоптаты из цервикального канала и полости матки).

Статистическую обработку полученных результатов производили с помощью пакета статистических программ Statistica v.6.0. и программы Microsoft Office Excel 2003.

Результаты и их обсуждение

При оценке иммунореактивности с помощью ЭЛИ-П-теста аномальная продукция эмбриотропных аутоантител выявлена у 78,1% женщин с гиперпластическим макротипом ХЭ, 75,7% - со смешанным, 80% - с гипопластическим, однако характер ее разнонаправленный.

При изучении характера микробной обсемененности цервикального канала в зависимости от варианта иммунореактивности установлено, что условно-патогенная флора (УПФ) регистрировалась у подавляющего большинства гипореактивных пациенток со смешанным макротипом ХЭ (80%), несколько реже - у двух третей (в среднем, 65%) - с остальными. Инфицированность цервикального канала УПФ в диагностически значимых титрах при избыточной продукции эмбриотропных аутоантител определена в два раза реже

при смешанном и гипопластическом вариантах (36,4% и 29% соответственно), три раза - при гиперпластическом (17,7%) ($p<0,05$).

Высевание специфического возбудителя оказалось прерогативой гиперреактивных пациенток: 79% с гиперпластическим макротипом ХЭ, двух третей (61,4%) - со смешанным, половины (51,6%) - с гипопластическим. Гипореактивность иммунной системы в присутствии патогенных инфектов констатирована у каждой пятой со смешанным макротипом (20%), четверти - с гиперпластическим (25,9%), практически в два раза меньше - гипопластическим (12,3%) ($p<0,05$).

Бактериально-вирусные миксты высевались преимущественно у представительниц с «агрессивным» иммунным ответом (69,9% в среднем). При смешанном макротипе ХЭ - в полтора раза чаще, чем у гипореактивных (42,5%) ($p<0,05$), гипопластическом - четыре (18,5%) ($p<0,05$). При гиперпластическом варианте ХЭ частота обнаружения патогенных микстов оказалась сопоставимой при аномальной продукции эмбриотропных аутоантител (68% в среднем).

Бактериальные миксты в наибольшей степени распознавались при гипопластическом макротипе ХЭ и гиперреактивности — у 83,8%, тогда как у представительниц с «бедным» ответом иммунной системы - практически в пять раз реже (15,4%) ($p<0,05$).

Высокая частота выделения бактериально-микотических ассоциаций отличала гипореактивных пациенток со смешанным макротипом ХЭ (72,5%) - в два раза в сравнении с когортой с избыточной продукцией эмбриотропных аутоантител (31,8%) ($p<0,05$).

Частота стерильных бактериальных посевов из цервикального канала преобладала у нормореактивных - практически у трети (в среднем 36,8%) и в когорте с гипопластическим макротипом при аномальной продукции эмбриотропных аутоантител (в среднем 18,1%).

Спектр микробной обсемененности эндометрия в сопоставлении с различными вариантами иммунореактивности был следующим. Категория «условно-патогенная флора» (УПФ) преобладала у гипореактивных пациенток: у 60% пациенток со смешанным макротипом ХЭ, что в два раза чаще, чем при гиперреактивности (27,2%) ($p<0,05$), трети (37%) - с гиперпластическим, что превосходит показатель представительниц с избыточной продукцией эмбриотропных аутоантител - в шесть раз (6,4%) ($p<0,05$). Носительство инфектов подобного рода при гипопластическом варианте отмечено у 63,1% гипореактивных пациенток ($p<0,05$). Минимуму гиперреактивных пациенток (6,4%) с УПФ и гиперпластическим макротипом можно противопоставить четверть (в среднем 26,5%) с остальными вариантами ХЭ.

Детекция специфического возбудителя имела место преимущественно у гиперреактивных пациенток: половины (51,6%) — с гиперпластическим макротипом ХЭ,

трети (в среднем 37%) - при остальных вариантах ($p<0,05$).

При сниженной продукции эмбриотропных аутоантител патогенные инфекции встречались реже: при гипопластическом варианте ХЭ (10,7%) - в два раза в сравнении со смешанным (25%), в три - с гиперреактивными представительницами своего макротипа (35,5%).

Бактериально-вирусные ассоциации регистрировались у подавляющего большинства гиперреактивных пациенток: у 61,3% с гиперпластическим макротипом и половины с остальными (51,4% в среднем) ($p<0,05$), что превосходило показатели при гипореактивности - в два и четыре раза (33,3, 25, 12,3% соответственно). Установлено, что наименьшее количество пациенток - носительниц подобных микстов со сниженной продукцией эмбриотропных аутоантител встречалось при гипопластическом макротипе (12,3%) - в два раза меньше, чем при смешанном (25%) ($p<0,05$).

Бактериально-микотический микст выступал прерогативой гипореактивных представительниц с гиперпластическим макротипом ХЭ (37%), тогда как при остальных вариантах «бедный» иммунный ответ регистрировался в два раза реже, однако статистически значимые различия установлены только для гипопластического макротипа (18,5%) ($p<0,05$). Эндометрий гиперреактивных пациенток оказался инфицирован подобными микробными ассоциациями значительно реже: при гиперпластическом макротипе контраст был наиболее разителен в сравнении с гипореактивной когортой - в шесть раз (37% и 6,4% соответственно) ($p<0,05$).

Бактериальные миксты в наибольшей степени встречались у гипореактивных пациенток с гиперпластическим макротипом ХЭ (29,6%) - практически в четыре раза чаще (6,4%), чем при избыточной продукции эмбриотропных аутоантител ($p<0,05$). При гипопластическом варианте ХЭ частота обнаружения патогенных инфектов оказалась сопоставимой независимо от типа иммунореактивности (в среднем 32,3%).

Отсутствие бактериальной обсемененности эндометрия чаще всего наблюдалось при нормореактивности: у двух третей (66,6%) со смешанным макротипом ХЭ ($p<0,05$), при остальных макротипах - более чем у половины (в среднем 57,1%) ($p<0,05$), причем при гиперпластическом варианте - независимо от иммунореактивности.

Выводы

Детализируя характер иммунного ответа женщин с различными инфекционными агентами, отметим доминанту при гипопластическом макротипе ХЭ гипореактивных изменений, сопровождаемых повышением частоты инфицирования ассоциациями условно-патогенных бактерий, при гиперпластическом - гиперреактивности, определяющей развитие аутоиммунных процессов.

На уровне эндометрия - прослеживались более четкие ассоциативные цепочки инфекционных агентов и типа иммунореактивности. Примечательно, что наличие стерильных образцов эндометрия в подавляющем большинстве коррелировало с нормореактивностью.

Полагаем доказанным, что в патогенезе нарушений репродуктивной функции женщин с ХЭ фигурируют различные иммуно-микробиологические аспекты, снижающие имплантационный потенциал эндометрия и препятствующие успешному развитию беременности.

Список литературы

1. Демидова Е.М. Роль эндометрия в генезе невынашивания беременности // Акушерство и гинекология. - 2005. - № 6. - С. 11-13.
2. Петров Ю.А. Эффективность сонографической диагностики хронического эндометрита в когортах с ранними репродуктивными потерями // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. - 2011. - № 5S. – С. 248-253.
3. Петров Ю.А. Информативность гистероскопии в диагностике хронического эндометрита при ранних репродуктивных потерях // Фундаментальные исследования. - 2012. - №1-1. – С. 85-88.
4. Петров Ю.А. Хронический эндометрит в репродуктивном возрасте: этиология, патогенез, диагностика, лечение и профилактика : автореф. дис. ... докт. медицинских наук. – М., 2012. – 47 с.
5. Петров Ю.А. Современные аспекты лечения хронического эндометрита // Фундаментальные исследования. - 2011. - № 11-3. – С. 563-565.
6. Петров Ю.А. Семья и здоровье. – М. : Медицинская книга, 2014. – С. 312.
7. Петров Ю.А. Возможности таргетной терапии хронического эндометрита с учетом патоморфотипа / Петров Ю.А., Радзинский В.Е., Калинина Е.А., Широкова Д.В., Полина М.Л. // Медицинский вестник Юга России. - 2015. - № 4. – С. 71-75.
8. Пинегин Б.В. Полиоксидоний - новое поколение иммуномодуляторов с известной структурой и механизмом действия // Аллергия, астма и клиническая иммунология. - 2000. - № 1. - С. 27-28.
9. Радзинский В.Е. Эффективность импульсной электротерапии в комплексном лечении больных хроническим эндометритом / Радзинский В.Е., Петров Ю.А., Полина М.Л. // Казанский медицинский журнал. - 2012. – Т. 93. - № 1. – С. 72-76.
10. Радзинский В.Е. Хронический эндометрит в современной перспективе / Радзинский

В.Е., Петров Ю.А., Полина М.Л. // Казанский медицинский журнал. - 2011. - Т. 93. - № 1. – С. 178.

11. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности – современный взгляд на проблему // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. - № 2. – С. 62-64.

12. Хамадьянов У.Р., Иваха В.И., Камалов Э.М. и др. Совершенствование прегравидарной подготовки женщин, планирующих экстракорпоральное оплодотворение и перенос эмбрионов // Материалы XI Всероссийского научного форума «Мать и дитя». - М., 2010. – С. 257-258.

13. Широкова Д.В., Широкова Д.В., Калинина Е.А., Полина М.Л., Петров Ю.А. Морфофункциональная вариабельность эндометрия как основа дифференцированного лечения бесплодия // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6. - URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=23764>.

14. Шуршалина А.В. Хронический эндометрит: современные подходы к терапии // Consilium medicum. - 2009. - № 6. - С. 36-38.

15. Haggerty C.L. Evidence for a role of Mycoplasma genitalium in pelvic inflammatory disease // Curr Opin Infect Dis. – 2008. – V. 21. – N 1. – P. 65-9.

16. Kayisli U.A., Guzeloglu-Kayisli O., Arici A. Endocrine-immune interactions in human endometrium // Ann N Y Acad Sci. - 2004. – V. 1034. - P. 50-63.

17. Wicherek L. The role of the endometrium in the regulation of immune cell activity // Front Biosci. – 2008. - V. 13. – P. 1018-35.