

Взгляд гинеколога на диагностику инфекционно-воспалительных заболеваний женского полового тракта на примере хронического эндометрита

к.м.н, доцент кафедры акушерства и гинекологии
ФГБОУ ВО „Приволжский исследовательский
медицинский университет“ МЗ России

Мотовилова Т.М.

2019 г.

Проблема воспалительных заболеваний органов малого таза

- **Выявляются у 60-65% амбулаторных пациенток с гинекологической патологией**
- **Являются причиной 30% госпитализаций**
- **75% больных в репродуктивном возрасте**
- **Социальное и экономическое значение (маточная и трубно-перитонеальная формы бесплодия, эктопическая беременность, невынашивание беременности и т.д.)**

Причины роста частоты инфекционно-воспалительных заболеваний гениталий

- Раннее начало половой жизни
- Распространенность генитальных инфекций
- Увеличение количества инвазивных вмешательств
- Изменение свойств микробов-возбудителей
- Изменение реактивности макроорганизма
- Нерациональное использование антимикробных препаратов

Хронический эндометрит на современном этапе

Хронический эндометрит — клинико-морфологический синдром с комплексом морфофункциональных изменений эндометрия воспалительного генеза с нарушением циклической трансформации и рецептивности ткани

- Стертость симптоматики, волнообразность течения
- Изменение этиологической структуры с увеличением значимости условно-патогенной флоры и вирусов
- Ассоциативный характер патогенной флоры и рост резистентности к традиционным методам лечения
- Несоответствие клинических проявлений морфо-функциональным изменениям органа
- Серьезность последствий для репродуктивной сферы
- Длительные сроки лечения, высокая стоимость, ограниченность эффективности и проблемы ее оценки

Особая актуальность хронического эндометрита в Российской Федерации

- высокая частота аборт, особенно, хирургических
- рост частоты методов ВРТ, лечебных и диагностических инвазивных внутриматочных манипуляций (ГС, ГСГ, РДВ матки)
- приверженность россиянок методу ВМК и длительное его применение
- воспалительные осложнения родов и внутриматочных вмешательств, рост числа неразвивающихся беременностей
- популярность нетрадиционных сексуальных отношений, распространенность генитальных и экстрагенитальных инфекционно-воспалительных процессов
- нежелание обращаться за медицинской помощью, самолечение

Классификация ХЭ

С учетом этиологических факторов

- Специфический (хламидии, гонококки, туберкулезные палочки, микоплазмы, вирусы, грибы, простейшие, паразиты)
- Неспецифический (условно-патогенные микроорганизмы – кишечные палочки, стрептококки, стафилококки, протей, фекальные энтерококки; а также на фоне ВМС, бактериально-вагиноза, после лучевой терапии)

Стратификация по гистероскопическим макротипам

- Гипопластический
- Гиперпластический
- Смешанный

Buckley C., Fox H., 2002

Петров Ю.А., 2012

Со временем значение инициирующего возбудителя утрачивается, и основную роль приобретают ассоциации условно-патогенных микроорганизмов, иммунологические расстройства и нарушение функции эндометрия

Факторы риска патологии эндометрия в аспекте менструальных и репродуктивных нарушений

- ✓ Внутриматочные вмешательства в анамнезе (аборты, диагностические выскабливания, гистероскопии и т.д.)
- ✓ Перенесенные инфекционно-воспалительные заболевания гениталий
- ✓ Яичниковая недостаточность и дисфункция
- ✓ Сосудистая патология и нарушение реологических свойств крови

Как результат — нарушение менструального цикла (АМК, вторичная аменорея), невынашивание беременности, бесплодие, неудачные попытки ВРТ, формирование гиперпластических или атрофических процессов эндометрия

Нерешенные проблемы диагностики и лечения эндометриопатии

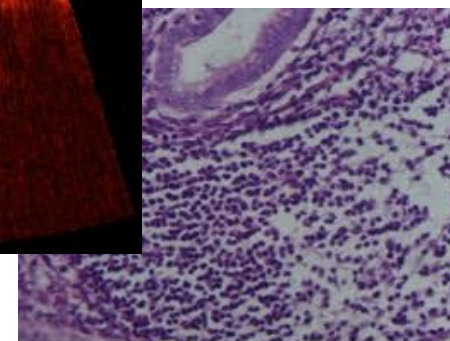
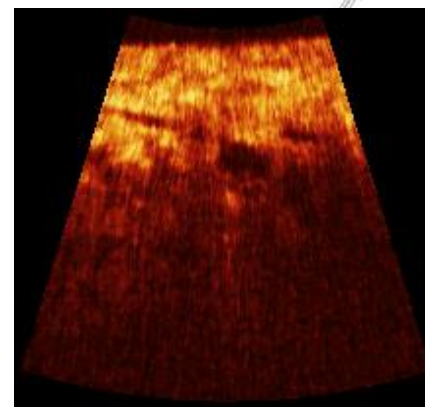
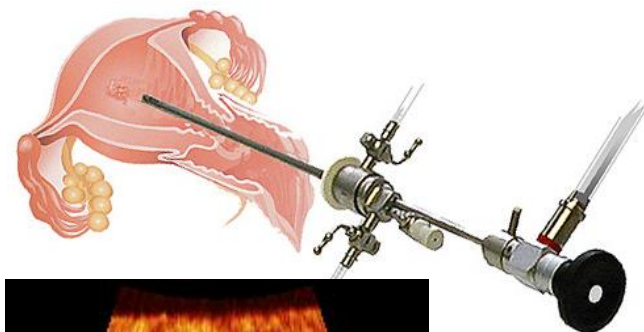
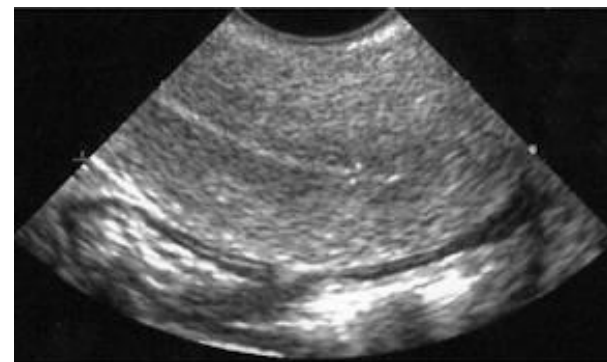
Несовершенство диагностических алгоритмов и технологий, их инвазивность и недостаточная объективность

Качественное лечение, возможность восстановления полноценности эндометрия и фертильности зависит как от информативности обследования, так и от возможности осуществить диагностические процедуры максимально неинвазивно и безопасно

*Вартанян Э.В., Цатурова К.А., Девятова Е.А., 2015
Дикарева Л.В., Аюпова А.К., Ажалилова А.Р. и др., 2013
Tortorella C., Piazzolla G., Matteo M. et al., 2014*

Диагностические подходы: акцент на неинвазивность

- Клинические критерии - ?
- УЗИ и УЗДГ
- Гистероскопия
- Биопсия эндометрия (морфологическое, иммуногистохимическое, микробиологическое исследование)
- Параметры менструальной крови



Критерии диагностики ВЗОМТ (CDC)

Минимальные критерии:

Болезненность при пальпации в нижней части живота;

Болезненность в области придатков;

Болезненные тракции шейки матки

Дополнительные критерии:

Температура тела выше 38,3°C;

Патологические выделения из шейки матки и влагалища;

Повышение СОЭ, уровня С-реактивного белка;

Лабораторное подтверждение цервикальной инфекции

Критерии диагностики ВЗОМТ (CDC)

Определяющие (доказательные) критерии ВЗОМТ:

- Гистопатологическое обнаружение эндометрита при биопсии эндометрия;**
- УЗИ трансвагинальным датчиком (или использование других технологий), показывающее утолщенные, наполненные жидкостным содержимым маточные трубы с или без свободной жидкости в брюшной полости или наличие тубовариального образования;**
- Изменения, обнаруженные при лапароскопии, соответствующие ВЗОМТ**

Проблемы верификации возбудителей

- морфо-функциональные особенности эндометрия
- постепенная смена возбудителей
- правильность забора материала
- полноценность лабораторного исследования
- адекватность интерпретации полученных результатов



Конкордантность микрофлоры нижнего этажа и эндометрия

- хламидии в эндометрии выявляются в 3 раза, а гонококки – в 6 раз чаще, чем в цервикальном канале
- в целом идентичность микрофлоры влагалища и эндометрия – 28-50,2 %, цервикального канала и эндометрия – около 33%
- выявление условно-патогенных аэробных микроорганизмов (*E. coli*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *E. faecalis*) в слизистой эндометрия значительно выше, чем в цервикальном канале и влагалище

Cicinelli E., De Ziegler D., Nicoletti R. et al., 2009

Cicinelli E., Ballini A., Marinaccio M. et al., 2012

Аксененко В.А., 2013 г.

Гомболевская Н.А., Муравьева В.В., Марченко Л.А., Анкирская А.С., 2013

Менструальная кровь — субстрат для диагностики хронического эндометрита

- Определение содержания белкового маркера воспаления растворимого антигена лейкоцитов. Диагностический критерий эндометрита - уровень РАЛ-2 640 мкг/мл и выше, диагностическая точность метода 76,9% [Посисеева]
- Определение содержания эндометриального белка альфа-микροглобулина фертильности. Уровни АМГФ $49287,5 \pm 5377,7$ нг/мл отражают возможность вынашивания беременности [Краснопольский]
- Измерение уровней интерлейкинов (II-1 β ,6,TNF) для диагностики хронического воспаления [Tortorella]
- Определение бактериального эндотоксина [Viana]
- Морфологическое исследование менструальных выделений [Дикарева]

Однако до настоящего времени не проводилось взвешенной многоплановой лабораторной оценки состоятельности эндометрия при его хроническом воспалении и дисфункции по образцу менструальных выделений

Образец менструальной крови: что тестировать?

Целесообразно оценивать

- ✓ выраженность воспалительной реакции — интерлейкин-6 (IL-6)
- ✓ уровень оксидативного стресса и состояния АОС — глутатионпероксидаза-1 (Gpx-I)
- ✓ проявления эндотелиальной дисфункции — растворимый E-селектин (ELAM)



Методика исследования образцов менструальной крови

Наличие большого количества ферментов и других БАВ, способных видоизменять менструальную кровь, обуславливает необходимость быстрой доставки субстрата для лабораторной обработки; допускается непродолжительное хранение образца в холодильнике без замораживания

После стойкой ретракции сгустка пробирку центрифугируют при 10000-6000 об/мин в течение 15 мин. При необходимости образец разводят 0,9% раствором NaCl и учитывают это при расчетах результатов

Анализ на аппарате «IMMULITE 1000»: определение параметров основано на методе ИФА типа «сэндвич» с использованием специфических моноклональных антител

Определение референсных значений параметров менструальной крови

Была исследована менструальная кровь 30-ти здоровых женщин-добровольцев репродуктивного возраста, у которых в анамнезе не было указаний на инвазивные внутриматочные вмешательства, аборты, инфекционно-воспалительные заболевания органов малого таза, системную патологию, эндокринно-обменные нарушения и опухолевые процессы

- *IL-6*: 500-3000 пг/мл
- *Gpx-1*: 4-310 нг/мл
- *s-ELAM*: 4-27 нг/мл



Методика математической обработки результатов исследования

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(ax_3 + bx_2 + cx_1 + d)}} P \in [0,1]$$

X- IL-6, X-ELAM, X-Gpx-1

a=0,0002782; b=0,0381529; c = -0,1205126; d = -1,1189533; e (экспонента) = 2,7

При пороговом значении $P > 0,29$ (29%) состоятельность эндометрия оценивается как неудовлетворительная и прогнозируется наличие эндометриопатии

В качестве арбитражного метода использовались данные гистологического исследования эндометрия

Диагностическая чувствительность данного теста составляет 93,3%, специфичность – 92,86%

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2646473

**Способ прогнозирования эндометриопатии у женщины с
репродуктивными нарушениями**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
"Нижегородская государственная медицинская академия"
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО НижГМА Минздрава России) (RU)*

Авторы: *см. на обороте*

Заявка № 2016149702

Приоритет изобретения 16 декабря 2016 г.

Дата государственной регистрации в

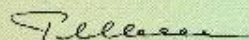
Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 05 марта 2018 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 16 декабря 2036 г.

*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

 Г.П. Велисев



Место оценки менструальных выделений в диагностическом алгоритме

Анализ индивидуальных колебаний параметров помогает обосновать персонализированный подход к терапии патологии эндометрия и оптимизировать лечебную тактику

Измерение биомаркеров менструальной крови и вычисление показателя вероятности эндометриопатии позволяет оценить эффективность проведенных лечебно-реабилитационных мероприятий и прогнозировать восстановление репродуктивной функции

Использование теста поможет обосновать необходимость инвазивных внутриматочных вмешательств и минимизировать тем самым риск ятрогении

Способ информативен, неинвазивен, прост в исполнении, легко воспроизводим

Повод для поиска возбудителей воспаления в полости матки

Уровень ИЛ-6 в менструальной крови 7000 пг/мл и выше



*Мотовилова Т.М., Качалина Т.С., Боровкова Л.В., Замыслова В.П.,
2016*

Благодарю за внимание

e-mail: tatyana.m.motovilova@gmail.com

тел. 8-951-908-89-37